

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



PCT

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. März 2008 (20.03.2008)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/031509 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07C 237/22 (2006.01) **C07D 333/38** (2006.01)
C07D 207/34 (2006.01) **C07D 333/70** (2006.01)
C07D 209/42 (2006.01) **A61K 31/166** (2006.01)
C07D 213/56 (2006.01) **A61K 31/341** (2006.01)
C07D 215/48 (2006.01) **A61K 31/343** (2006.01)
C07D 217/22 (2006.01) **A61K 31/381** (2006.01)
C07D 235/30 (2006.01) **A61K 31/40** (2006.01)
C07D 239/28 (2006.01) **A61K 31/404** (2006.01)
C07D 239/95 (2006.01) **A61K 31/4184** (2006.01)
C07D 241/44 (2006.01) **A61K 31/428** (2006.01)
C07D 277/82 (2006.01) **A61K 31/47** (2006.01)
C07D 307/54 (2006.01) **A61K 31/505** (2006.01)
C07D 307/85 (2006.01) **A61P 7/02** (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/007613

(22) Internationales Anmeldedatum:

31. August 2007 (31.08.2007)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2006 042 926.5

13. September 2006 (13.09.2006) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): STEINHAGEN, Henning [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). FOLLMANN, Markus [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926

Frankfurt am Main (DE). GOERLITZER, Jochen [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). SCHREUDER, Herman [NL/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(74) Anwalt: THEN, Johann; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Patentabteilung, Industriepark Höchst, Gebäude K 801, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

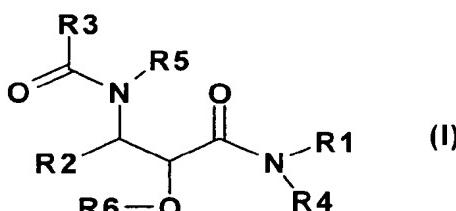
(84) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(54) Title: ISOSERINE DERIVATIVES FOR USE AS COAGULATION FACTOR IXa INHIBITORS

(54) Bezeichnung: ISOSERINDERivate ALS INHIBTOREN DES KOAGULATIONSFAKTORS IXa



(57) Abstract: The invention relates to the compounds of formula (I) having antithrombotic activity which especially inhibit blood coagulation factor IXa, to methods for producing the same and to the use thereof as drugs.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I) mit antithrombotischer Aktivität, die insbesondere den Blutgerinnungsfaktor IXa inhibieren, Verfahren zu ihrer Herstellung und Verwendung derselben als Arzneimittel.

Isoserinderivate als Inhibitoren des Koagulationsfaktors IXa

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen der Formel I mit antithrombotischer Aktivität, die insbesondere den Blutgerinnungsfaktor IXa inhibieren, Verfahren zu ihrer

5 Herstellung und Verwendung derselben als Arzneimittel.

Die Blutgerinnung ist ein für das Überleben von Säugetieren wesentlicher Vorgang der Kontrolle des Blutstroms. Der Vorgang der Gerinnung und der nachfolgenden Auflösung des Gerinnsels nach erfolgter Wundheilung setzt nach einer Gefäßschädigung ein und lässt sich in vier Phasen einteilen:

- 10 1. Die Phase der Vasokonstriktion oder Gefäßkontraktion: Hierdurch wird der Blutverlust in das geschädigte Areal vermindert.
2. Die nächste Phase ist die der Plättchenaktivierung durch Thrombin. Die Plättchen heften sich an der Stelle des Gefäßwandschadens an und bilden ein Plättchen-
15 Aggregat. Das Protein Fibrinogen ist hierbei für die Quervernetzung der Plättchen über entsprechende Oberflächenrezeptoren verantwortlich. Plättchen binden auch an freigelegtes Kollagen der extrazellulären Matrix der geschädigten Gefäßwand und werden hierdurch aktiviert. Nach Aktivierung der Plättchen wird eine Reihe von Botenstoffen ausgeschüttet, die die Aktivierung von weiteren Plättchen induzieren. Gleichzeit wird ein Membranlipid, Phosphatidylserin, von der Membraninnenseite der
20 Plättchen auf die Außenseite transportiert, an das sich Komplexe aus Gerinnungsfaktoren anlagern können. Die Plättchen beschleunigen über diesen Mechanismus die Blutgerinnung.
- 25 3. Die Bildung dieser Gerinnungskomplexe führt zur massiven Bildung von Thrombin welches das lösliche Fibrinogen durch Abspaltung zweier kleiner Peptide in Fibrin überführt. Fibrinmonomere bilden spontan fadenförmig Stränge aus denen nach Quervernetzung durch den Gerinnungsfaktor XIII ein stabiles Proteinnetz bildet. Das anfänglich noch lockere Plättchenaggregat wird durch dieses Fibrinnetz stabilisiert, Plättchenaggregate und Fibrinnetz sind die beiden essentiellen Bestandteile eines Thrombus.

4. Nach Wundheilung wird der Thrombus durch die Einwirkung des Schlüsselenzyms des körpereigenen Fibrinolysesystems Plasmin aufgelöst.

Zwei alternative Wege können zur Bildung eines Fibringerinnsels führen, der intrinsische und der extrinsische Weg. Diese Wege werden durch unterschiedliche

- 5 Mechanismen eingeleitet, in späterer Phase konvergieren sie jedoch zu einer gemeinsamen Endstrecke der Gerinnungskaskade. In dieser Endstrecke der Gerinnung wird der Gerinnungsfaktor X aktiviert. Der aktivierte Faktor X ist für die Bildung von Thrombin aus der im Blut zirkulierenden inaktiven Vorstufe Prothrombin verantwortlich. Die Bildung eines Thrombus auf dem Boden einer
10 Gefäßwandabnormität ohne Wunde ist das Resultat des intrinsischen Weges. Die Fibringerinnselbildung als Antwort auf einen Gewebsschaden oder eine Verletzung ist das Resultat des extrinsischen Weges. Beide Wege beinhalten eine größere Anzahl von Proteinen, die als Gerinnungsfaktoren bekannt sind.

Der intrinsische Weg erfordert die Gerinnungsfaktoren V, VIII, IX, X, XI und XII sowie
15 Präkallikrein, hochmolekulares Kininogen, Calciumionen und Phospholipide aus Plättchen.

Der intrinsische Weg wird eingeleitet, wenn Präkallikrein, hochmolekulares Kininogen Faktor XI und XII an eine negativ geladene Oberfläche binden. Dieser Zeitpunkt wird als Kontaktphase bezeichnet. Die Exposition gegenüber einem Gefäßwandkollagen ist
20 der primäre Stimulus der Kontaktphase. Resultat der Vorgänge der Kontaktphase ist die Umwandlung von Präkallikrein in Kallikrein, das wiederum den Faktor XII aktiviert. Faktor XIIa hydrolysiert weiteres Präkallikrein zu Kallikrein, so dass eine Aktivierung die Folge ist. Mit zunehmender Aktivierung von Faktor XII kommt es zur Aktivierung des Faktors XI, der zu einer Freisetzung von Bradykinin, einem Vasodilatator führt.
25 Dadurch kommt es zur Beendigung der initialen Phase der Vasokonstriktion.

Bradykinin entsteht aus dem hochmolekularen Kininogen. In Anwesenheit von Ca^{2+} -Ionen aktiviert der Faktor XIa den Faktor IX. Faktor IX ist ein Proenzym, das Vitamin-K-abhängige, γ -Carboxyglutaminsäure (GLA)-Reste enthält. Die Serinproteaseaktivität kommt nach Bindung von Ca^{2+} an diese GLA-Reste zum Tragen. Mehrere der

Serinproteasen der Blutgerinnungskaskade (Faktoren II, VII, IX und X) enthalten derartige Vitamin-K-abhängige GLA-Reste. Faktor IXa spaltet den Faktor X und führt zur Aktivierung zum Faktor Xa. Voraussetzung für die Bildung von Faktor IXa ist die Bildung eines Tenasekomplexes aus Ca^{2+} und den Faktoren VIIIa, IXa und X an der 5 Oberfläche aktiverter Plättchen. Eine der Reaktionen aktiverter Plättchen ist die Präsentation von Phosphatidylserin und Phosphatidylinositol entlang der Oberflächen. Die Exposition dieser Phospholipide macht erst die Bildung des Tenasekomplexes möglich. Faktor VIII hat in diesem Vorgang die Funktion eines Rezeptors für die Faktoren IXa und X. Faktor VIII stellt daher einen Cofaktor in der Gerinnungskaskade 10 dar. Die Aktivierung des Faktors VIII mit Bildung des Faktors VIIIa, dem eigentlichen Rezeptor, bedarf nur einer minimalen Menge von Thrombin. Mit Zunahme der Konzentration von Thrombin wird der Faktor VIIIa schließlich durch Thrombin weiter gespalten und inaktiviert. Diese duale Aktivität des Thrombins in Bezug zum Faktor VIII führt zu einer Selbstbegrenzung der Tenasekomplexbildung und damit zu einer 15 Eingrenzung der Blutgerinnung.

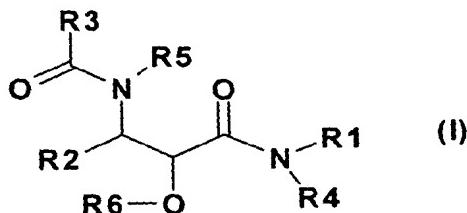
Der extrinsische Weg erfordert einen Gewebefaktor TF (Tissue Factor) und die Gerinnungsfaktoren V, VII, VIII, IX und X. Bei einer Gefäßverletzung kommt der Gewebefaktor TF (Tissue Faktor) mit dem Gerinnungsfaktor VII zusammen und dieser wird aktiviert. Der Komplex aus TF und dem Gerinnungsfaktor VII hat zwei Substrate, 20 die Gerinnungsfaktoren X und IX.

Der Gerinnungsfaktor IX kann über den intrinsischen Weg und den extrinsischen Weg aktiviert werden. Die Aktivierung von Faktor IXa stellt somit eine zentrale Schnittstelle zwischen beiden Wegen der Gerinnungsaktivierung dar.

Der Faktor IXa hat eine wichtige Rolle in der Blutgerinnung. Defekte am Faktor IXa 25 führen zu Hämophilie B, während erhöhte Konzentrationen von Faktor IXa im Blut zu einem signifikant erhöhten Risiko von Thrombosebildung führen (Weltermann A, et al., J Thromb Haemost. 2003; 1: 28-32). Die Regulation der Faktor IXa Aktivität kann die Thrombusbildung in Tiermodellen reduzieren (Feuerstein GZ, et al., Thromb Haemost. 1999; 82: 1443-1445).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I eignen sich für die prophylaktische als auch für die therapeutische Anwendung am Menschen, die an Erkrankungen leiden, die mit Thrombosen, Embolien, Hyperkoagulabilität oder fibrotischen Veränderungen einhergehen. Sie können zur Sekundär-Prävention eingesetzt werden 5 und eignen sich sowohl für eine akute als auch für eine Langzeittherapie.

Die Erfindung betrifft daher eine Verbindung der Formel I



und/oder alle stereoisomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

- R1 für 1) -(C₆-C₁₄)-Aryl-Z, worin Z eine basische stickstoffhaltige Gruppe bedeutet und worin Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist,
- 15 2) -(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-Z, worin Z eine basische stickstoffhaltige Gruppe bedeutet und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist, oder
- 3) ein vier- bis fünfzehngliedrigen Het-Z, worin Z eine basische stickstoffhaltige Gruppe bedeutet und worin Het unsubstituiert oder zusätzlich ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist, steht,
- 20 R2 für 1) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist,
- 2) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, worin Cycloalkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist, oder
- 25 3) -(C₀-C₄)-Alkylen-Het, worin Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist, steht,
- R3 für 1) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist,

- 2) -O-(C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist,
 - 3) -(C₀-C₄)-Alkylen-Het, worin Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist,
 - 5) 4) -O-(C₁-C₄)-Alkylen-Het, worin Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist,
 - 5) 5) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl-Q-(C₆-C₁₄)-Aryl, worin die beiden Arylreste jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind,
 - 10) 6) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl-Q-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, worin Aryl und Cycloalkyl jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind,
 - 15) 7) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl-Q-Het, worin Aryl und Het jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind,
 - 8) 8) -(C₀-C₄)-Alkylen-Het-Q-(C₆-C₁₄)-Aryl, worin Aryl und Het jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind,
 - 9) 9) -(C₀-C₄)-Alkylen-Het-Q-Het, worin die beiden Het-Reste jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind,
 - 20) 10) -N(R₅)-(C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist, oder
 - 11) 11) -N(R₅)-(C₁-C₄)-Alkylen-Het, worin Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist, steht,
- 25) Q für kovalente Bindung, -(C₁-C₄)-Alkylen, -NH-, -N((C₁-C₄)-Alkyl)-, -O-, -S-, oder -SO₂- steht,
- T für 1) Halogen,

- 2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein, zwei- oder dreifach durch $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl, $-N-C(O)-OH$ oder $-N-C(O)-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,
- 3) $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,
- 5 4) $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl,
- 5) $-OH$,
- 6) $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
- 7) $-O-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,
- 8) $-NO_2$,
- 10 9) $-CN$,
- 10) $-N(R_{10})(R_{11})$, worin R₁₀ und R₁₁ unabhängig voneinander Wasserstoffatom, $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, Halogen oder $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeuten,
- 11) $-C(O)-NH-R_{10}$,
- 15 12) $-NH-C(O)-R_{10}$,
- 13) $-NH-SO_2-R_{10}$,
- 14) $-SO_2-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
- 15) $-SO_2-NH-R_{10}$,
- 16) $-SO_2-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,
- 20 17) $-S-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder
- 18) $-S-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl, steht,
- R4 und R5 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeuten, und
- R6 für Wasserstoffatom, $-C(O)-R_{12}$, $-C(O)-O-R_{12}$, $-C(O)-NH-R_{12}$ oder
- 25 $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht, wobei
- R12 $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het bedeutet.

Die Erfindung betrifft ferner eine Verbindung der Formel I

und/oder alle stereoisomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

- R1 für 1) -(C₆-C₁₄)-Aryl-Z, wobei Aryl ausgewählt ist aus der Gruppe Phenyl und
5 Naphthyl und worin Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist und Z Amino, Amidino, Aminomethylen, Aminopyridinyl, Azetidinyl, Guanidino, Piperidinyl, Pyridinyl oder Pyrrolidinyl bedeutet, oder
2) ein vier- bis fünfzehngliedrigen Het-Z, wobei Het ausgewählt ist aus der
10 Gruppe Acridinyl, Azepinyl, Azetidinyl, Benzimidazolinyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, beta-Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinoliny, Chinolizinyl, 4H-Chinolizinyl, Chinoxaliny, Chinuclidinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Deca-hydrochinolinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, Dioxolenyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiazinyl, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyl, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochinolinyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolinyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Oxothiolanyl, Phenanthridinyl, Phenanthrenyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxyazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purinyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyrazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-Thiadazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-

- Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl,
Thiazinyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl,
Thienopyridinyl, Thienopyrrolyl, Thienothiazolyl, Thienothiophenyl,
Thiomorpholinyl, Thiopyranyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl,
1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl oder Xanthenyl und worin Het
unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist und
worin Z wie oben definiert ist, steht,
- R2 für 1) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl, worin Aryl wie oben definiert ist und
unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist,
- 10 2) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, worin Cycloalkyl unsubstituiert oder
ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist, oder
- 3) -(C₀-C₄)-Alkylen-Het, worin Het wie oben definiert ist und unsubstituiert
oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist, steht,
- R3 für 1) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl, worin Aryl wie oben definiert ist und
unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist,
- 15 2) -(C₀-C₄)-Alkylen-Het, worin Het wie oben definiert ist und unsubstituiert
oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist,
- 3) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl-Q-(C₆-C₁₄)-Aryl, worin die beiden Aryle
jeweils unabhängig voneinander wie oben definiert sind und jeweils
20 unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach
durch T substituiert sind,
- 4) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl-Q-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, worin Aryl wie
oben definiert ist und Cycloalkyl jeweils unabhängig voneinander
unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind,
- 25 5) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl-Q-Het, worin Aryl und Het wie oben
definiert sind und jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder
ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind,
- 6) -(C₀-C₄)-Alkylen-Het-Q-(C₆-C₁₄)-Aryl, worin Aryl und Het wie oben
30 definiert sind und jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder
ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind, oder

7) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Het-Q-Het}$, worin die beiden Het-Reste wie oben definiert sind und jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind, steht,

Q für kovalente Bindung, $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen}$, $-\text{NH-}$, $-\text{N}((C_1-C_4)\text{-Alkyl})\text{-}$ oder $-\text{O-}$ steht,

5 T für 1) Halogen,

2) $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein, zwei- oder dreifach durch $-(C_1-C_3)\text{-Fluoralkyl}$, $-\text{N-C(O)-OH}$ oder $-\text{N-C(O)-(C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$ substituiert sind,

10 3) $-(C_1-C_3)\text{-Fluoralkyl}$,

4) $-(C_3-C_6)\text{-Cycloalkyl}$,

5) $-\text{OH}$,

6) $-\text{O-(C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$,

7) $-\text{O-(C}_1\text{-C}_3)\text{-Fluoralkyl}$,

15 8) $-\text{NO}_2$,

9) $-\text{CN}$,

10) $-\text{N(R}_{10}\text{)(R}_{11})$, worin R10 und R11 unabhängig voneinander Wasserstoffatom, $-(C_3-C_6)\text{-Cycloalkyl}$, Halogen oder $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$ bedeuten,

20 11) $-\text{C(O)-NH-R}_{10}$,

12) $-\text{NH-C(O)-R}_{10}$,

13) $-\text{NH-SO}_2\text{-R}_{10}$,

14) $-\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$,

15) $-\text{SO}_2\text{-NH-R}_{10}$,

25 16) $-\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_3)\text{-Fluoralkyl}$,

17) $-\text{S-(C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$ oder

18) $-\text{S-(C}_1\text{-C}_3)\text{-Fluoralkyl}$, steht,

R4 und R5 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ bedeuten, und

R6 für Wasserstoffatom, -C(O)-R12, -C(O)-O-R12, -C(O)-NH-R12 oder -(C₁-C₄)-Alkyl steht, wobei
R12 -(C₁-C₆)-Alkyl, -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, -(C₆-C₁₄)-Aryl oder Het bedeutet.

5 Die Erfindung betrifft ferner eine Verbindung der Formel I und/oder alle stereoisomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

10 R1 für 4-Benzamidin, Aminomethylphenyl oder Het-Z steht, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Benzimidazolyl, Benzthiazolyl und Isochinolinyl, und worin Z für Amino steht,

15 R2 für 1) Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch T substituiert ist, oder
2) Het-1, worin Het-1 ausgewählt ist aus der Gruppe Furanyl, Pyrazolyl oder Thienyl und Het-1 unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch T substituiert ist, steht,

20 R3 für 1) Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch T substituiert ist,
2) Het-2, worin Het-2 ausgewählt ist aus der Gruppe Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl, Chinoxaliny, Furanyl, Indolyl, Isochinolinyl, Isoxazolyl, Morpholinyl, Piperidinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolyl, Thienyl, Thienopyrrrolyl oder Thienothiophenyl und worin Het-2 unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch T substituiert ist,

25 3) -Phenyl-Q-Phenyl, worin die beiden Phenylreste jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch T substituiert sind,

30 4) Phenyl-Q-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, worin Phenyl und Cycloalkyl jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch T substituiert sind,

5) Phenyl-Q-Het-2, worin Het-2 wie oben definiert ist und Phenyl und Het-2 jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch T substituiert sind,

6) Het-2-Q-Phenyl, worin Het-2 wie oben definiert ist und Phenyl und Het-2 jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch T substituiert sind, oder

7) Het-2-Q-Het-2, worin die beiden Het-2-Reste wie oben definiert sind und jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch T substituiert sind, steht,

Q für kovalente Bindung, -CH₂-,-N(CH₃)- oder -O- steht,

T für 1) F, Cl oder Br,

2) -(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch -CF₃ oder -N-C(O)-CH₃ substituiert sind,

3) -CF₃,

4) -O-(C₁-C₄)-Alkyl,

5) -O-CF₃,

6) -NO₂,

7) -N(R₁₀)(R₁₁), worin R₁₀ und R₁₁ unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,

8) -SO₂-CH₃,

9) -S-CF₃ oder

10) -S-(C₁-C₂)-Alkyl, steht,

20 R₄, R₅ und R₆ jeweils Wasserstoffatom bedeuten.

Unter dem Begriff „(C₁-C₄)-Alkyl“ oder „(C₁-C₆)-Alkyl“ werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 4 Kohlenstoffatome oder 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Iso-Propyl, Butyl, Iso-Butyl, tertär-Butyl, Pentyl, Iso-Pentyl, Neopentyl, Hexyl, 2,3-Dimethylbutan oder Neohexyl.

Unter dem Begriff „-(C₀-C₄)-Alkylen“ werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, beispielsweise Methylen, Ethylen, Propylen, Iso-Propylen, Iso-Butylen, Butylen

oder tertiar-Butylen. „-C₀-Alkylen“ ist eine kovalente Bindung. Unter dem Begriff „-(C₁-C₄)-Alkylen“ werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, beispielsweise Methylen (-CH₂-), Ethylen (-CH₂-CH₂-), Propylen (-CH₂-CH₂-CH₂-), Iso-Propylen,

5 Iso-Butylen, Butylen oder tertiar-Butylen.

Unter dem Begriff „-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl“ werden Ringe aus 3 bis 12 Kohlenstoff-Atomen verstanden wie Verbindungen, die sich von Monocyclen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen im Ring wie Cyclopropan, Cyclobutan, Cyclopantan, Cyclohexan, Cycloheptan oder Cyclooctan herleiten, die sich von den Bicyclen Bicyclo[4.2.0]octan,

10 Octahydro-inden, Decahydro-naphthalen, Decahydro-azulen, Decahydro-benzocyclohepten oder Dodecahydro-heptalen herleiten oder von den überbrücken Cyclen wie Spiro[2.5]octan, Spiro[3.4]octan, Spiro[3.5]nonan, Bicyclo[3.1.1]heptan, Bicyclo[2.2.1]heptan oder Bicyclo[2.2.2]octan herleiten.

Unter dem Begriff „-(C₃-C₈)-Cycloalkyl“ bzw. „-(C₃-C₆)-Cycloalkyl“ werden Reste

15 verstanden, die sich von Monocyclen mit 3 bis 8 bzw. 3 bis 6 Kohlenstoffatomen im Ring ableiten wie Cyclopropan, Cyclobutan, Cyclopantan, Cyclohexan, Cycloheptan oder Cyclooctan.

Unter dem Begriff „-(C₆-C₁₄)-Aryl“ werden aromatische Kohlenwasserstoffreste verstanden mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen im Ring. -(C₆-C₁₄)-Arylreste sind beispielsweise

20 Phenyl, Naphthyl, zum Beispiel 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Anthryl oder Fluorenyl. Naphthylreste und insbesondere Phenylreste sind bevorzugte Arylreste.

Unter dem Begriff „vier- bis fünfzehngliedrigen Het“ oder „Het“ werden Ringsysteme verstanden mit 4 bis 15 Kohlenstoffatomen, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und in denen ein, zwei, drei oder vier gleiche

25 oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel die jeweiligen Kohlenstoffatome ersetzen können. Beispiele für diese Ringsysteme sind die Reste Acridinyl, Azepinyl, Azetidinyl, Benzimidazolinyl, Benzimidazolyl,

Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-

30 Carbazolyl, Carbolinyl, beta-Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, Chinolizinyl, 4H-Chinolizinyl, Chinoxaliny, Chinuclidinyl, Chromenyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Deca-

- hydrochinoliny, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, Dioxolenyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiazinyl, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyl, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochinoliny, Isochromanyl,
- 5 Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolinyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinoliny, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Oxothiolanyl, Phenanthridinyl, Phenanthrenyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl,
- 10 Phenoxyathiinyl, Phenoxyazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purinyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyrazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinoliny, Tetrahydrochinoliny, Tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-Thiadazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl,
- 15 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazinyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl, Thienopyridinyl, Thienopyrrolyl, Thienothiazolyl, Thienothiophenyl, Thiomorpholinyl, Thiopyranyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl oder Xanthenyl.
- Unter dem Begriff „-(C₁-C₃)-Fluoralkyl“ wird ein partiell oder vollständig fluorierter
- 20 Alkylrest verstanden, der sich beispielsweise von folgenden Resten ableitet -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CHF-CF₃, -CHF-CHF₂, -CHF-CH₂F, -CH₂-CF₃, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₃, -CF₂-CHF₂, -CF₂-CH₂F, -CH₂-CHF-CF₃, -CH₂-CHF-CHF₂, -CH₂-CHF-CH₂F, -CH₂-CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂-CH₂F, -CH₂-CF₂-CF₃, -CH₂-CF₂-CHF₂, -CH₂-CF₂-CH₂F, -CH₂-CF₂-CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂-CH₂F, -CHF-CF₂-CF₃, -CHF-CF₂-CHF₂, -CHF-CF₂-CH₂F, -CHF-CF₂-CH₂-CF₃, -CHF-CF₂-CH₂-CHF₂, -CHF-CF₂-CH₂-CH₂F, -CF₂-CH₂-CF₃, -CF₂-CH₂-CHF₂, -CF₂-CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₂-CF₃, -CF₂-CF₂-CHF₂ oder -CF₂-CF₂-CH₂F.
- 25 Unter dem Begriff „Halogen“ wird Fluor, Chlor, Brom oder Jod verstanden, bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere Chlor oder Brom.

Unter dem Begriff „eine basische stickstoffhaltige Gruppe“ werden Reste verstanden, wobei die konjugierte Säure dieser Gruppe einen pKa von etwa 5 bis 15 hat. Beispiele für diese basische stickstoffhaltige Gruppe sind Amino, Aminomethylen, Amidino (Carbamimidoyl), Guanidino, Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Pyridinyl oder

5 Aminopyridinyl.

Funktionelle Gruppen der verwendeten Intermediate, beispielsweise Amino- oder Carboxylgruppen, können dabei durch geeignete Schutzgruppen maskiert werden.

Geeignete Schutzgruppen für Aminofunktionen sind beispielweise die t-Butoxycarbonyl-, die Benzyloxycarbonyl- oder die Phtaloylgruppe sowie die Trityl-

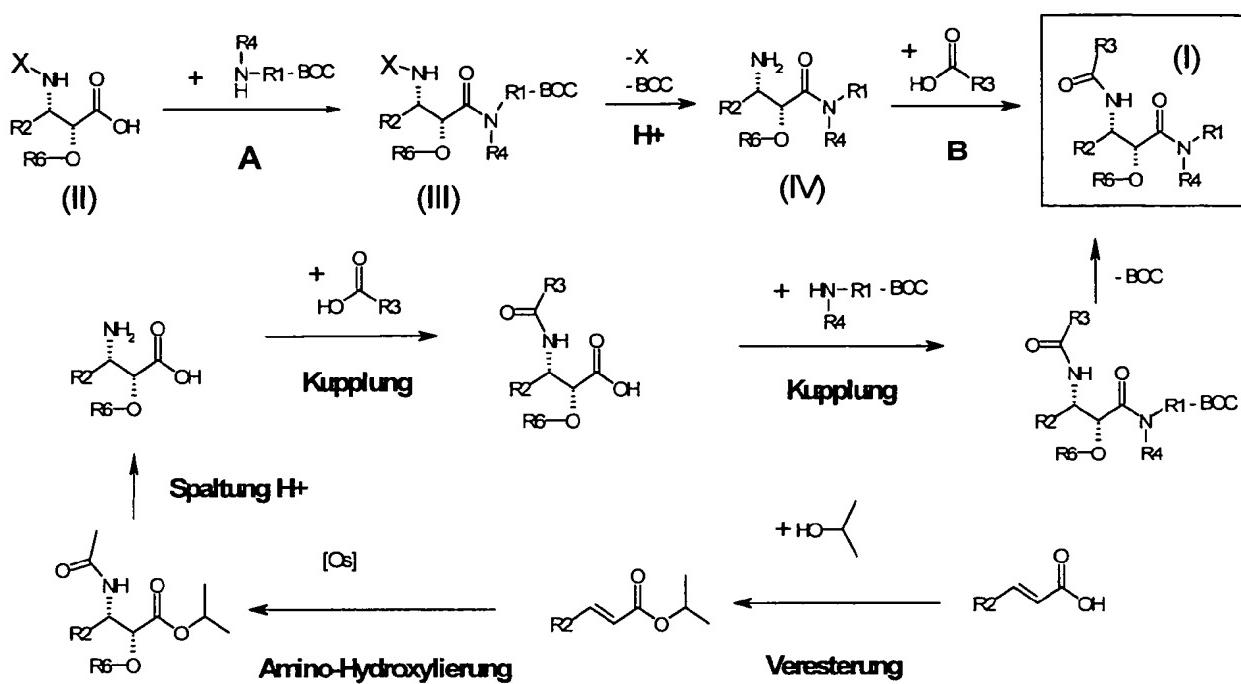
10 oder Tosylschutzgruppe. Geeignete Schutzgruppen für die Carboxylfunktion sind beispielweise Alkyl-, Aryl- oder Arylalkylester. Schutzgruppen können durch wohlbekannte oder hier beschriebene Techniken eingeführt und entfernt werden (siehe Green, T.W., Wutz, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), S. 1-16, 2nd Ed., Wiley-Interscience, oder Kocienski, P., *Protecting Groups* (1994), Thieme).

15 Der Begriff Schutzgruppe kann auch entsprechende polymergebundene Schutzgruppen umfassen. Solcherart maskierte Verbindungen gemäß Formel (I), in der beispielsweise die funktionellen Gruppen der Reste R1, R2, R3, R4, R5 oder R6 gegebenenfalls ebenfalls maskiert sein können, können, obwohl gegebenenfalls selber pharmakologisch nicht aktiv, gegebenenfalls nach Administration in Säugern durch 20 Metabolisierung zu den erfindungsgemäßen, pharmakologisch aktiven Verbindungen umgewandelt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach wohlbekannten Verfahren oder nach hier beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

25 Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I und/oder einer stereoisomeren Form der Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man die Verbindung der Formel I nach Schema 1 herstellt.

Schema 1:



Die in Schema 1 verwendeten Reste R1, R2, R3 und R4 haben dieselbe Bedeutung wie die in der Verbindung der Formel I, X steht für eine Aminoschutzgruppe, BOC steht für die Schutzgruppe Butoxycarbonyl und Os steht für Osmium.

- 5 In einem Verfahrensschritt A wird die Verbindung der Formel II, beispielsweise (2R,3S)-3-(Boc-Amino)-2-hydroxy-3-phenyl-propansäure in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF), Dichloromethan (CH_2Cl_2), Tetrahydrofuran (THF), N-Methylpyrrolidinon (NMP) oder Dioxan gelöst und mit einem geeigneten Amin der Formel $\text{NH}(\text{R1-BOC})-\text{R4}$, beispielsweise 6- bzw. 7-Amino-iso-chinolin-1-yl)-N-di-
- 10 carboxyamino tert.-butylester, 2-Amino-6-nitrobenzothiazol oder 2,5-Diamino-benzimidazol-1-carbonsäure-tertiär-butylester zum entsprechenden Amid (III) gekuppelt. Hierzu werden wie oben beschrieben ein übliches Kupplungsreagenz wie TOTU, PyBrop, PyBop, HATU oder EDC und eine geeignete Base wie Aminbasen wie Diisopropylethylamin (Hünigs Base), Triethylamin (NEt_3) oder 4-Dimethylaminopyridin (4-DMAP) verwendet.
- 15 Anschließend erhält man durch Abspaltung der Schutzgruppen wie t-Butyloxy-carbonyl (BOC) nach Standardmethoden (wie mit $\text{TFA}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) Verbindung IV. (Alternative Methoden zur Abspaltung von Schutzgruppen siehe z.B. Kocienski, P.J., *Protecting groups*, Thieme Verlag 1994).

Durch erneute Amidkupplung mit geeigneten Carbonsäuren des Typs R₃-COOH unter analogen Bedingungen wie im Verfahren A beschrieben erhält man schließlich die gewünschten Verbindungen des Typs I.

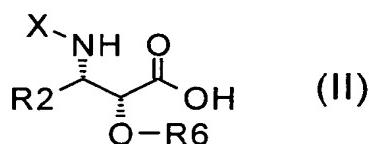
Bei nicht erhältlichen Verbindungen des Typs II, beispielsweise R₂ = Het, können

- 5 Verbindungen des Typs I auch über eine Route (für R₆ = H) ausgehend von den entsprechenden Zimtsäuren hergestellt werden. Hierbei erfolgt im ersten Schritt eine Umsetzung der Zimtsäuren zu den entsprechenden Zimtsäureisopropylestern gefolgt von einer Aminohydroxylierung nach publizierten Standardverfahren. Nach anschließender saurer Acetylabspaltung, zweifacher Amidkupplung (1. mit R₃-COOH
10 und 2. mit NH(R₁)-R₂) und BOC-Abspaltung analog den oben beschriebenen Bedingungen erhält man ebenfalls die gewünschten Verbindungen des Typs I. Für beide beschriebenen Verfahren lassen sich auch die Verbindungen (I) mit R = H prinzipiell direkt in die Derivate mit R₆ ungleich H mittels Literaturbekannten Methoden überführen (beispielsweise Esterbildungen oder Carbamoylierungen)

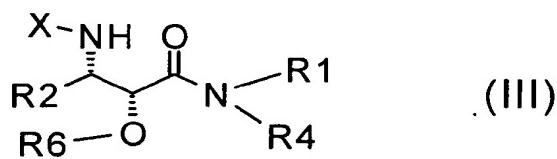
15

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I und/oder einer stereoisomeren Form der Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man

- 20 a) eine Verbindung der Formel II

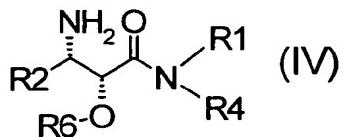


wobei X für eine Aminoschutzgruppe steht und die Reste R₂ und R₆ wie in Formel I definiert sind mit einer Verbindung NH(R₁)(R₄) zu einer Verbindung der Formel III umsetzt,

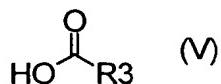


25

wobei X für eine Aminoschutzgruppe steht und die Reste R1, R2, R4 und R6 wie in Formel I definiert sind und die Verbindung der Formel III durch Abspaltung der Schutzgruppe in eine Verbindung der Formel IV umwandelt,



5 wobei die Reste R1, R2, R4 und R6 wie in Formel I definiert sind und mit der Verbindung der Formel V



zur Verbindung der Formel I umsetzt, oder

- b) die nach Verfahren a) hergestellte Verbindung der Formel I entweder in freier Form isoliert oder aus physiologisch unverträglichen Salzen freisetzt oder im Falle des Vorliegens von sauren oder basischen Gruppen in physiologisch verträgliche Salze umwandelt, oder
- c) eine nach Verfahren a) hergestellte Verbindung der Formel I, oder eine geeignete Vorstufe der Formel I, die aufgrund ihrer chemischen Struktur in enantiomeren oder diastereomeren Formen auftritt, durch Salzbildung mit enantiomerenreinen Säuren oder Basen, Chromatographie an chiralen Stationärphasen oder Derivatisierung mittels chiraler enantiomerenreinen Verbindungen wie Aminosäuren, Trennung der somit erhaltenen Diastereomeren, und Abspaltung der chiralen Hilfsgruppen in die reinen Enantiomeren oder Diastereomeren auftrennt.

Eine nach Schema 1 hergestellte Verbindung der Formel I, oder eine geeignete Vorstufe der Formel I, die aufgrund ihrer chemischen Struktur in enantiomeren Formen auftritt, kann durch Salzbildung mit enantiomerenreinen Säuren oder Basen, Chromatographie an chiralen Stationärphasen oder Derivatisierung mittels chiraler enantiomerenreinen Verbindungen wie Aminosäuren, Trennung der somit erhaltenen Diastereomeren, und Abspaltung der chiralen Hilfsgruppen in die reinen Enantiomeren aufgetrennt werden (Verfahren c), oder

die nach Schema 1 hergestellte Verbindung der Formel I kann entweder in freier Form isoliert oder im Falle des Vorliegens von sauren oder basischen Gruppen in physiologisch verträgliche Salze umwandelt werden (Verfahren b).

- 5 Im Verfahrensschritt c) wird die Verbindung der Formel I, sofern sie als Gemisch von Diastereomeren oder Enantiomeren auftritt oder bei der gewählten Synthese als deren Gemische anfällt, in die reinen Stereoisomeren getrennt, entweder durch Chromatographie an einem gegebenenfalls chiralen Trägermaterial, oder, sofern die racemische Verbindung der Formel I zur Salzbildung befähigt ist, durch fraktionierte
- 10 Kristallisation der mit einer optisch aktiven Base oder Säure als Hilfsstoff gebildeten diastereomeren Salze. Als chirale Stationärphasen für die dünnenschicht- oder säulenchromatographische Trennung von Enantiomeren eignen sich zum Beispiel modifizierte Kieselgelträger (sogenannte Pirkle-Phasen) sowie hochmolekulare Kohlenhydrate wie Triacetylcellulose. Für analytische Zwecke sind nach
- 15 entsprechender, dem Fachmann bekannter Derivatisierung, auch gaschromatographische Methoden an chiralen Stationärphasen anwendbar. Zur Enantiomerentrennung der racemischen Carbonsäuren werden mit einer optisch aktiven, in der Regel kommerziell erhältlichen Base wie (-)-Nicotin, (+)- und (-)-Phenylethylamin, Chininbasen, L-Lysin oder L- und D-Arginin die unterschiedlich
- 20 löslichen diastereomeren Salze gebildet, die schwerer lösliche Komponente als Feststoff isoliert, das leichter lösliche Diastereomer aus der Mutterlauge abgeschieden und aus den so gewonnenen diastereomeren Salzen die reinen Enantiomeren gewonnen. Auf prinzipiell gleiche Weise kann man die racemischen Verbindungen der Formel I, die eine basische Gruppe wie eine Aminogruppe enthalten, mit optisch
- 25 aktiven Säuren, wie (+)-Campher-10-sulfonsäure, D- und L- Weinsäure, D- und L- Milchsäure sowie (+) und (-)-Mandelsäure in die reinen Enantiomeren überführen. Auch kann man chirale Verbindungen, die Alkohol- oder Amin-funktionen enthalten, mit entsprechend aktivierten oder gegebenenfalls N-geschützten enantiomerenreinen Aminosäuren in die entsprechenden Ester oder Amide, oder umgekehrt chirale
- 30 Carbonsäuren mit carboxygeschützten enantiomerenreinen Aminosäuren in die Amide oder mit enantiomerenreinen Hydroxycarbonsäuren wie Milchsäure, in die entsprechenden chiralen Ester überführen. Sodann kann die Chiralität des in

enantiomerenreiner Form eingebrachten Aminosäure- oder Alkoholrestes zur Trennung der Isomeren genutzt werden, indem man eine Trennung der nunmehr vorliegenden Diastereomeren durch Kristallisation oder Chromatographie an geeigneten Stationärphasen vornimmt und danach den mitgeführte chiralen Molekülteil 5 mittels geeigneter Methoden wieder abspaltet.

Weiterhin ergibt sich bei einigen der erfindungsgemäßen Verbindungen die Möglichkeit, zur Herstellung der Gerüststrukturen diastereo- oder enantiomerenreine Ausgangsprodukte einzusetzen. Dadurch können auch andere oder vereinfachte 10 Verfahren zur Aufreinigung der Endprodukte eingesetzt werden. Diese Ausgangsprodukte wurden zuvor nach literaturbekannten Verfahren enantiomeren- oder diastereomerenrein hergestellt. Das kann insbesondere bedeuten, dass in der Synthese der Grundgerüste entweder enantioselektive Verfahren zum Einsatz kommen, oder aber eine Enantiomeren- (oder Diastereomeren-) Trennung auf früher 15 Synthesestufe und nicht erst auf der Stufe der Endprodukte durchgeführt wird. Ebenso kann eine Vereinfachung der Trennungen dadurch erreicht werden, dass zwei- oder mehrstufig vorgegangen wird.

Saure oder basische Produkte der Verbindung der Formel I können in Form ihrer 20 Salze oder in freier Form vorliegen. Bevorzugt sind pharmakologisch verträgliche Salze, beispielsweise Alkali- oder Erdalkalimetallsalze wie Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Hemisulfate, alle möglichen Phosphate sowie Salze der Aminosäuren, natürlicher Basen oder Carbonsäuren.
Die Herstellung physiologisch verträglicher Salze aus zur Salzbildung befähigten 25 Verbindungen der Formel I, einschließlich deren stereoisomerer Formen, gemäß Verfahrensschritt b) erfolgt in an sich bekannter Weise. Die Verbindungen der Formel I bilden mit basischen Reagenzien wie Hydroxiden, Carbonaten, Hydrogencarbonaten, Alkoholaten sowie Ammoniak oder organischen Basen, beispielsweise Trimethyl- oder Triethylamin, Ethanolamin, Diethanolamin oder Triethanolamin, Trometamol oder auch 30 basischen Aminosäuren, etwa Lysin, Ornithin oder Arginin, stabile Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierte Ammoniumsalze.

- Sofern die Verbindungen der Formel I basische Gruppen aufweisen, lassen sich mit starken Säuren auch stabile Säureadditionssalze herstellen. Hierfür kommen sowohl anorganische als auch organische Säuren wie Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schweiß-, Hemischweiß-, Phosphor-, Methansulfon-, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-,
5 4-Brombenzol-sulfon-, Cyclohexylamidosulfon-, Trifluormethylsulfon-, 2-Hydroxyethansulfon-, Essig-, Oxal-, Wein-, Bernstein-, Glycerolphosphor-, Milch-, Äpfel-, Adipin-, Zitronen-, Fumar-, Malein-, Glucon-, Glucuron- Palmitin-, oder Trifluoressigsäure in Frage.
- 10 Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I und/oder eine gegebenenfalls stereoisomere Form der Verbindung der Formel I, zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff
15 und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen beispielsweise zur Prophylaxe, Sekundär-Prävention und Therapie all solcher Erkrankungen, die durch eine Hemmung von Blutgerinnungsfaktor IXa
20 behandelbar sind. So eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen als Inhibitoren sowohl für eine prophylaktische als auch für eine therapeutische Anwendung am Menschen. Sie eignen sich sowohl für eine akute Behandlung als auch für eine Langzeittherapie. Die Verbindungen der Formel I können eingesetzt werden in Patienten, die an Störungen des Wohlbefindens oder Krankheiten leiden,
25 die mit Thrombosen, Embolien, Hyperkoagulabilität oder fibrotischen Veränderungen einhergehen.
Dazu gehören der Myokardinfarkt, die Angina pectoris und alle anderen Formen des akuten Koronarsyndroms, der Schlaganfall, die peripher vaskulären Erkrankungen, die tiefe Venenthrombose, die Lungenembolie, embolische oder thrombotische Ereignisse
30 bedingt durch kardiale Arrhythmien, kardiovaskuläre Ereignisse wie Restenose nach Revaskularisierung, Angioplastie und ähnlichen Eingriffen wie Stentimplantationen und Bypass-Operationen. Weiterhin können die Verbindungen der Formel I eingesetzt

werden bei allen Eingriffen, die zu einem Kontakt des Blutes mit Fremdoberflächen führen wie bei Dialysepatienten und Patienten mit Verweilkathetern. Verbindungen der Formel I können eingesetzt werden, um die Thrombosegefahr nach chirurgischen Eingriffen wie bei Knie- und Hüftgelenksoperationen zu reduzieren.

- 5 Verbindungen der Formel I eignen für die Behandlung von Patienten mit disseminierter intravaskulärer Koagulation, Sepsis und anderen intravaskulären Ereignissen, die mit einer Entzündung einhergehen. Weiterhin eignen sich Verbindungen der Formel I für die Prophylaxe und Behandlung von Patienten mit Atherosklerose, Diabetes und dem metabolischen Syndrom und deren Folgen. Störungen des hämostatischen Systems
- 10 10 (beispielsweise Fibrinablagerungen) wurden impliziert in Mechanismen, die zu Tumorwachstum und Tumormetastasierung führen, sowie bei entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen wie der rheumatoide Arthritis und der Arthrose. Verbindungen der Formel I eignen sich zur Verlangsamung oder Verhinderung solcher Prozesse.
- 15 15 Weitere Indikationen für den Einsatz der Verbindungen der Formel I sind fibrotische Veränderungen der Lunge wie die chronische obstruktive Lungenerkrankung, das adult respiratory distress syndrome (ARDS) und des Auges wie Fibrinablagerungen nach Augenoperationen. Verbindungen der Formel I eignen sich auch zur Verhinderung und/oder Behandlung von Narbenbildung.
- 20 20 Die Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittel kann durch orale, inhalative, rektale oder transdermale Applikation oder durch subkutane, intraartikuläre, intraperitoneale oder intravenöse Injektion erfolgen. Bevorzugt ist die orale Applikation. Eine Beschichtung von Stents mit Verbindungen der Formel I und anderen
- 25 25 Oberflächen, die im Körper mit Blut in Kontakt kommen, ist möglich.
- Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, das dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens eine Verbindung der Formel I mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Träger und
- 30 30 gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

Geeignete feste oder galenische Zubereitungsformen sind beispielsweise Granulate, Pulver, Dragees, Tabletten, (Mikro)Kapseln, Suppositorien, Sirupe, Säfte, Suspensionen, Emulsionen, Tropfen oder injizierbare Lösungen sowie Präparate mit protrahierter Wirkstoff-Freigabe, bei deren Herstellung übliche Hilfsmittel wie

- 5 Trägerstoffe, Spreng-, Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel und Lösungsvermittler Verwendung finden. Als häufig verwendete Hilfsstoffe seien Magnesiumcarbonat, Titandioxid, Laktose, Mannit und andere Zucker, Talkum, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Cellulose und ihre Derivate, tierische und pflanzliche Öle wie Lebertran, Sonnenblumen-, Erdnuss- oder 10 Sesamöl, Polyethylenglykol und Lösungsmittel wie etwa steriles Wasser und ein- oder mehrwertige Alkohole wie Glycerin, genannt.

Vorzugsweise werden die pharmazeutischen Präparate in Dosierungseinheiten hergestellt und verabreicht, wobei jede Einheit als aktiven Bestandteil eine bestimmte

- 15 Dosis der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I enthält. Bei festen Dosierungseinheiten wie Tabletten, Kapseln, Dragees oder Suppositorien, kann diese Dosis bis zu etwa 1000 mg, bevorzugt jedoch etwa 50 bis 300 mg und bei Injektionslösungen in Ampullenform bis zu etwa 300 mg, vorzugsweise aber etwa 10 bis 100 mg, betragen.

20

Für die Behandlung eines Erwachsenen, etwa 70 kg schweren Patienten sind je nach Wirksamkeit der Verbindung gemäß Formel I, Tagesdosen von etwa 2 mg bis 1000 mg Wirkstoff, bevorzugt etwa 50 mg bis 500 mg indiziert. Unter Umständen können jedoch auch höhere oder niedrigere Tagesdosen angebracht sein. Die Verabreichung der

- 25 Tagesdosis kann sowohl durch Einmalgabe in Form einer einzelnen Dosierungseinheit oder aber mehrerer kleinerer Dosierungseinheiten als auch durch Mehrfachgabe unterteilter Dosen in bestimmten Intervallen erfolgen.

- 30 Verbindungen der Formel I können sowohl als Monotherapie als auch in Kombination oder gemeinsam mit allen Antithrombotika (Antikoagulantien und Plättchenaggregationshemmer), Thrombolytika (Plasminogenaktivatoren jeglicher Art),

anderen profibrinolytisch wirksamen Substanzen, Blutdrucksenkern, Regulatoren des Blutzuckers, Lipidsenkern und Antiarrhythmika verabreicht werden.

Beispiele

- 5 Endprodukte werden in der Regel durch massenspektroskopische Methoden (FAB-, ESI-MS) und ^1H -NMR bestimmt, angegeben sind jeweils der Hauptpeak oder die beiden Hauptpeaks. Temperaturangaben in Grad Celsius, Ausb. bedeutet Ausbeute. Verwendete Abkürzungen sind entweder erläutert oder entsprechen den üblichen Konventionen. Soweit nicht anders angegeben, wurden chromatographische
- 10 Trennungen an Kieselgel mit Ethylacetat/Heptan-Gemischen als Laufmittel durchgeführt. Präparative Trennungen an Reversed Phase-(RP)-Kieselgel (HPLC) wurden, soweit nicht anders angegeben, unter folgenden Bedingungen durchgeführt: Säule Merck Hibar RT 250-25 LiChrospher 100 RP-18e 5 μm , Merck KGaA, Deutschland, Life Science & Analytics, 64293 Darmstadt; mobile Phase A: $\text{H}_2\text{O} +$
- 15 0,1% TFA, Phase B: 80% Acetonitril + 0,1% TFA, Fluss 25 ml/ min., 0-7 min. 100% A, 7-22 min. auf 100% B, 22-30 min. 100% B, 30-33 min. auf 100% A, 33-35 min. 100% A. Das Abdampfen von Lösungsmitteln geschah in der Regel unter verminderter Druck bei 35 °C bis 45 °C am Rotationsverdampfer.
- Wenn nicht anders aufgeführt, wurden die LC/MS-Analysen unter folgenden
- 20 Bedingungen durchgeführt:

Methode A:

- Säule: YMC J'shere H80 33x2,1 mm; Waters GmbH, Helfmann-Park 10, 65760 Eschborn, Deutschland; Packungsmaterial 4 μm ,
- 25 Lösungsmittel: ACN+0,05% TFA: $\text{H}_2\text{O} + 0,05\%$ TFA (Fluss 1,3 mL/min)
- Gradient: 5:95 (0 min) nach 95:5 (2,5 min) nach 95:5 (3,0 min)
- Ionisierung: ESI $^+$

Methode B:

- 30 Säule: YMC J'shere H80 33x2,1 mm; Packungsmaterial 4 μm ,
- Lösungsmittel: ACN + 0,05% TFA: $\text{H}_2\text{O} + 0,05\%$ TFA (Fluss 1 mL/min)
- Gradient: 5:95 (0 min) nach 95:5 (3,4min) nach 95:5 (4,4 min)

Ionisierung: ESI⁺

Methode C:

Säule: YMC J'shere H80 33x2.1mm 4µm
 5 Lösungsmittel: ACN + 0,08% TFA:H₂O + 0,1% TFA (Fluss 1,3 mL/min)
 Gradient: von 5:95 (0 min) nach 95:5 (2,5 min) nach 95:5 (3 min)
 Ionisierung: ESI⁺

Methode D:

10 Säule: YMC J'shere ODS H80 20x2,1 mm Packungsmaterial 4 µm,
 Lösungsmittel: ACN:H₂O + 0,05% TFA (Fluss 1 mL/min)
 Gradient: 4:96 (0 min) nach 95:5 (2 min) nach 95:5 (2,4 min) nach
 96:4 (2,45 min)
 Ionisierung: ESI⁺

15

Präparative HPLC wurde mit der folgenden Methode durchgeführt:

Säule: Waters Atlantis dC18 OBD 30x100 mm 5µm; Waters GmbH,
 Helfmann-Park 10, 65760 Eschborn, Deutschland
 20 Lösungsmittel: ACN:H₂O + 0,1%TFA (Fluss 60 mL/min)
 Gradient: 10:90 (0 min) bis 90:10 (10 min)

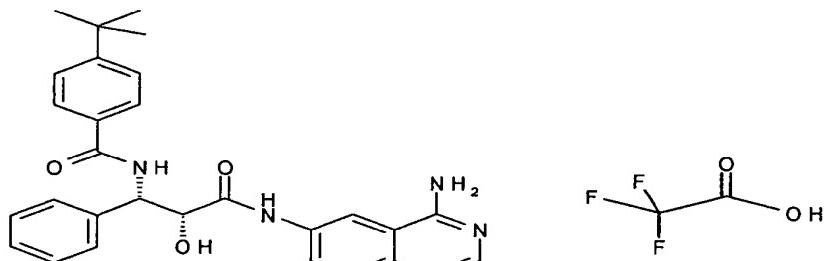
Verwendete Abkürzungen:

ACN	Acetonitril
25 Boc	Butoxycarbonyl
DCM	Dichlormethan
(DHQ) ₂ PHAL	1-[(R)-((4S,5R)-5-Ethyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-methoxy]-4-[(R)-((4R,5S)-5-ethyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-methoxy]-phthalazin
30 DIPEA	N,N-Diisopropylethylamin (Hünigs Base)
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid

	EDC	N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid
	HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluor-phosphat
	HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
5	K ₂ [OsO ₂ (OH) ₄]	Kaliumosmat-dihydrat
	LC/MS	Flüssigkeitschromatographie Massenspektroskopie
	MeOH	Methanol
	NMM	N-Methylmorpholin
	PyBop	1-Benzotriazolyloxy-tripyrrolidinophosphoniumhexafluor-phosphat
10	PyBrop	Brom-tris-pyrrolidin-phosphonium hexafluorphosphat
	R _t	Retentionszeit
	TFA	Trifluoressigsäure
	TOTU	O-((Ethoxycarbonyl)cyanomethylenmino)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluorborat
15	RT	Raumtemperatur (21 °C bis 24 °C)

Beispiel 1

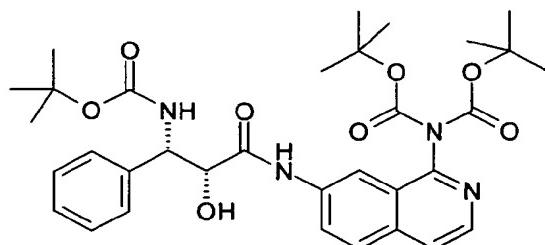
N-[(1S,2R)-2-(1-Amino-isochinolin-7-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-tert.-butyl-benzamid; Verbindung mit Trifluoressigsäure



20

Verfahrensschritt 1:

[7-((2R,3S)-3-tert-Butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenyl-propionylamino)-isochinolin-1-yl]-N-di-carboxyamino tert-butylester



Zu einer Lösung von 0,75 g (2,08 mmol) 7-Amino-isochinolin-1-yl-N-di-carboxyamino tert.-butylester, (2R,3S)-3-(Boc-Amino)-2-hydroxy-3-phenyl-propansäure (0,587 g, 2,08 mmol) und HOAt (0,284 g, 2.08 mmol) in 10 mL DMF

5 wurden 0,69 mL (6,26 mmol) NMM unter Rühren für 10 Minuten (min) zugefügt. Nach der Zugabe von 0,973 g PyBrop (2,08 mmol) wurde die Mischung bei RT für 18 Stunden (h) gerührt. Anschließend wurde zur Reaktionsmischung Wasser hinzugefügt, mit Ethylacetat extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindernden Druck eingeengt und mit Kieselgel-Chromatographie (Ethylacetat : n-Heptan 1:2)

10 gereinigt.

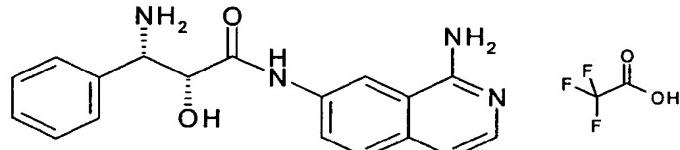
Es wurden 0,56 g (Ausbeute: 43%) der gereinigten Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode D) ($M+H\text{-BOC}$)⁺ 523

7-Amino-isochinolin-1-yl-N- di-carboxyamino tert-butylester wurde wie in dem in WO 00/71507, Seite 92, beschriebenen Verfahren erhalten.

15 Verfahrensschritt 2:

(2R,3S)-3-Amino-N-(1-amino-isochinolin-7-yl)-2-hydroxy-3-phenyl-propionsäureamid; Verbindung mit Trifluoressigsäure



Zu 0,56 g (0,89 mmol) der Verbindung aus Verfahrensschritt 1 in DCM (9 mL) wurden

20 3 mL TFA zugefügt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung 3 h bei RT gerührt. Die Lösungsmittel wurden unter vermindernden Druck abdestilliert und der Feststoff wurde in MeOH und Wasser aufgenommen und abschließend lyophilisiert. Es wurden 0,485 g (Ausbeute: 99%) der gereinigten Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten. LC/MS (Methode D) ($M+H$)⁺ 323

25 Verfahrensschritt 3:

N-[(1S,2R)-2-(1-Amino-isochinolin-7-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-tert-butyl-benzamid; Verbindung mit Trifluoressigsäure

Zu einer Lösung von 40 mg (0,073 mmol) der Verbindung aus Verfahrensschritt 2, 4-tertiär-Butylbenzoësäure (12,9 mg, 0,073 mmol), HOAt (9,89 mg, 0,073 mmol) and

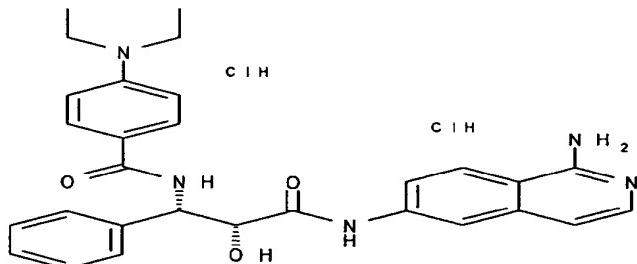
5 HATU (27,6 mg, 0,073 mmol) in DMF (1,5 mL) wurde 0,038 mL (0,22 mmol) DIPEA zugefügt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung 42 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und über eine préparative Hochdruckflüssig-chromatographie (HPLC) gereinigt. Die gereinigten Fraktionen des Produktes wurden lyophilisiert und es wurde ein weißer Feststoff erhalten. Ausbeute 53 %

10 LCMS (Methode A) 482,23 (R_f = 1,43 min, 100%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,28 (s, 9H), 4,54 (t, 1H), 5,56 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,33 (t, 2H), 7,47 (d, 4H), 7,58 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,91 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,91 (s, 2H), 10,36 (s, 1H), 12,90 (s, 1H)

15 Beispiel 2:

N-[(1S,2R)-2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-diethylamino-benzamide; Verbindung mit HCl



Verfahrensschritt 1:

20 [6-((2R,3S)-3-tert.-Butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenyl-propionylamino)-isochinolin-1-yl]-N- di-carboxyamino tert-butylester

In analoger Weise zur Herstellung von Beispiel 1, Verfahrensschritt 1, wurde 6-Amino-iso-chinolin-1-yl)-N- di-carboxyamino tert-butylester (1,5 g, 4,17 mmol) umgesetzt. Es wurden 0,82 g der Titelverbindung erhalten; Ausbeute: 32% von einem Feststoff.

25 LC/MS (Methode D) ($M+\text{H}$)⁺ 623

6-Amino-iso-chinolin-1-yl)-N- di-carboxyamino tert-butylester wurde wie in WO2004/072101, Seite 108, beschriebenen Verfahren erhalten.

Verfahrensschritt 2:

(2R,3S)-3-Amino-N-(1-amino-isochinolin-6-yl)-2-hydroxy-3-phenyl-propionamid;

Verbindung mit Trifluoressigsäure

In analoger Weise zur Herstellung von Beispiel 1, Verfahrensschritt 2, wurde die

5 Verbindung aus Verfahrensschritt 1 (0,82 g, 1,32 mmol) umgesetzt. Es wurden 0,71 g der Titelverbindung (Ausbeute: 98%) als Feststoff erhalten.

LC/MS (Methode D) ($M+H$)⁺ 323

Verfahrensschritt 3:

N-[(1S,2R)-2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-

10 diethylamino-benzamid; Verbindung mit Salzsäure

Das erhaltene Produkt aus Verfahrensschritt 2 (0,6 g, 1,09 mmol), 4-

Diethylaminobenzoësäure (0,21 g, 1,09 mmol), HOAt (148 mg, 1,09 mmol) und HATU (415 mg, 1,09 mmol) wurden in 10 mL DMF gelöst und 0,56 mL DIPEA (3,27 mmol) wurden zugefügt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung 18 h bei RT gerührt.

15 Die Reaktionsmischung wurde filtriert und über eine präparative HPLC gereinigt. Die gereinigten Fraktionen des Produktes wurden lyophilisiert, in 2 mL MeOH gelöst und anschließend mit 5 mL einer 5 M HCl behandelt und erneut lyophilisiert. Es wurden 278 mg eines weißen Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 45 %

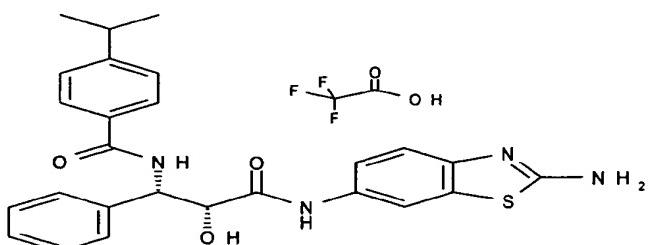
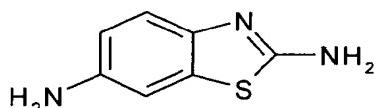
20 LC/MS (Methode B) 497,24 (R_f = 1,15 min, 100%)

1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,08 (t, 6H), 3,38 (d, 4H), 4,56 (d, 1H), 5,54 (dd, 1H), 6,65 (s, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,32 (t, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,59 (t, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,91 (dd, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,90 (s, 2H), 10,64 (s, 1H), 12,90 (s, 1H)

25

Beispiel 3:

N-[(1S,2R)-2-(2-Amino-benzothiazol-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-isopropyl-benzamid; Verbindung mit Trifluoressigsäure

**Verfahrensschritt 1:****Benzothiazol-2,6-diamin**

- 5 2-Amino-6-nitrobenzothiazol (1,0 g, 5,12 mmol) wurde in 100 mL MeOH gelöst und Palladium auf aktiviertem Kohlenstoff (10%, 545 mg, 0,51 mmol) wurde zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasserstoff (3 bar H₂) bei RT für 2,5 h hydriert. Die Mischung wurde filtriert, das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand wurde mit Kieselgel-Chromatographie (Ethylacetat : n-Heptan 1:2) gereinigt. Es wurden 0,81 g (Ausbeute: 96%) der gereinigten Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode D) (M+H)⁺ 166**Verfahrensschritt 2:****[(1S, 2R)-2-(2-Amino-benzothiazol-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-carboxyamino tert.-butylester**

- 15 In analoger Weise zur Herstellung von Beispiel 1, Verfahrensschritt 1, wurde die erhaltene Verbindung aus Verfahrensschritt 1 (71 mg, 0,43 mmol) umgesetzt. Es wurden 180 mg der Titelverbindung erhalten; Ausbeute: 98 % von einem Feststoff.

LC/MS (Methode D) (M+H)⁺ 429**Verfahrensschritt 3:**

- 20 (2R, 3S)-3-Amino-N-(2-amino-benzothiazol-6-yl)-2-hydroxy-3-phenyl-propionamid; Verbindung mit Trifluoressigsäure

In analoger Weise zur Herstellung von Beispiel 1, Verfahrensschritt 2, wurde die erhaltene Verbindung aus Verfahrensschritt 2 (180 mg, 0,42 mmol) umgesetzt. Es wurden 177 mg der Titelverbindung erhalten; Ausbeute: 76 % von einem Feststoff.

- 25 LC/MS (Methode D) (M+H)⁺ 329

Verfahrensschritt 4:

N-[(1S, 2R)-2-(2-Amino-benzothiazol-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-isopropyl-benzamid; Verbindung mit Trifluoressigsäure

Das erhaltene Produkt aus Verfahrensschritt 3 (78 mg, 0,14 mmol), 4-

Isopropylbenzoësäure (23 mg, 0,14 mmol), HOAt (19 mg, 0,14 mmol) und HATU (53

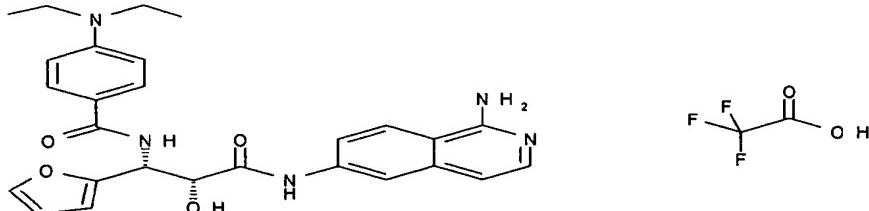
5 mg, 0,14 mmol) wurden in 2 mL DMF gelöst und 0,046 mL NMM (0,42 mmol) wurden zugefügt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung 18 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und über eine präparative HPLC gereinigt. Die gereinigten Fraktionen des Produktes wurden lyophilisiert. Es wurden 33 mg eines weißen Feststoffs erhalten. Ausbeute: 40 %

10 LC/MS (Methode A) 474,17 ($R_t = 1,63$ min, 100%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,20 (d, 6H), 2,94 (h, 1H), 4,44 (d, 1H), 5,49 (dd, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,28-7,34 (m, 5H), 7,38 (dd, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 8,05 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,95 (s, 1H)

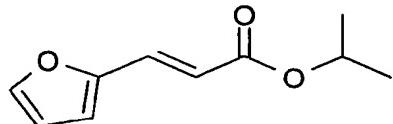
15 Beispiel 4:

N-[(1R, 2R)-2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-1-furan-2-yl-2-hydroxy-ethyl]-4-diethylamino-benzamid; Verbindung mit Trifluoressigsäure



Verfahrensschritt 1:

20 (E)-3-Furan-2-yl-acrylsäure-isopropylester



Es wurden zu einer Lösung von 1,38 g 3-(2-Furyl)-acrylsäure (10 mmol) in 10 mL

Chloroform und 0,1 mL DMF 1,46 mL Thionylchlorid (20 mmol) zugefügt. Die Lösung

wurde auf 70 °C erwärmt und 1 h bei dieser Temperatur gehalten, danach wurden die

25 Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand wurde in 6,6 mL

DCM und 3,3 mL Pyridin gelöst und anschließend auf 0 °C gekühlt. Es wurden 0,96

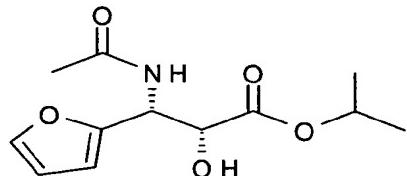
mL 2-Propanol (12,5 mmol) zugefügt, die Temperatur wurde auf RT erhöht und das Reaktionsgemisch wurde für 2,5 h gerührt. Es wurde mit 30 mL einer 1 M Salzsäure angesäuert und mit 150 mL Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit wässriger Natriumhydrogencarbonat Lösung gewaschen, über Natriumsulfat

- 5 getrocknet, filtriert und unter verminderten Druck wurden die Lösungsmittel entfernt. Es wurden 1,72 g (Ausbeute: 96 %) der Titelverbindung erhalten. LC/MS (Methode D) ($M+H$ -isopropyl)⁺ 139

Verfahrensschritt 2:

(2R, 3R)-3-Acetylamino-3-furan-2-yl-2-hydroxy-propionsäureisopropylester

- 10 Die Umsetzung erfolgte wie bei Sharpless et. al. Angew. Int. Ed. 1997, 36, 1483, beschrieben.



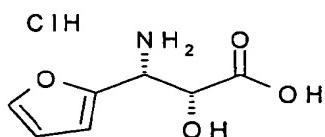
Zu einer Lösung enthaltend 128 mg Lithiumhydroxid-Monohydrat (3,06 mmol) und 44,5 mg K₂[OsO₄ (OH)₄] (0,12 mmol) in 7 mL Wasser wurden 14 mL tertiar-Butanol und

- 15 117 mg (DHQ)₂PHAL (0,15 mmol) zugefügt und die Lösung wurde für 10 min bei RT gerührt. Nach der Zugabe von 14 mL Wasser wurde die Mischung auf 4 °C gekühlt und 0,54 g (3 mmol) der Verbindung gemäß Verfahrensschritt 1 und 455 mg N-Bromacetamid (3,3 mmol) wurden zugefügt. Die Mischung wurde bei 4 °C für 3,5 h gerührt. Danach wurden 1,2 g Natriumsulfit zugegeben und 30 min bei RT gerührt. Wasser 20 wurde zugefügt und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert, unter verminderten Druck wurde das Lösungsmittel entfernt und es wurde mit Kieselgel-Chromatographie (Ethylacetat: n-Heptan 2:3) gereinigt. Es wurden 112 mg (Ausbeute: 15 %) der gereinigten Titelverbindung erhalten.

- 25 LC/MS (Methode D) ($M+H$)⁺ 256

Verfahrensschritt 3:

(2R, 3R)-3-Amino-3-furan-2-yl-2-hydroxy-propionsäure; Verbindung mit Salzsäure

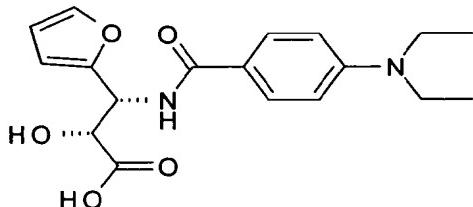


112 mg der erhaltenen Verbindung aus Verfahrensschritt 2 (0,44 mmol) wurden in 8 mL Salzsäure (10 %) gelöst und auf 110 °C für 3 h erhitzt. Es wurde Wasser zur Reaktionsmischung zugefügt und nach Lyophilisierung wurden 91 mg (Ausbeute 100 %) der reinen Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode D) ($M+H-NH_2$)⁺ 155

Verfahrensschritt 4:

(2R, 3R)-3-(4-Diethylamino-benzoylamino)-3-furan-2-yl-2-hydroxy-propionsäure

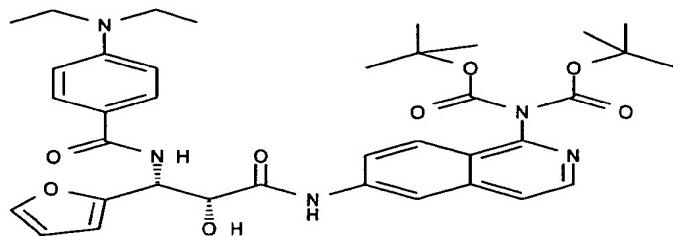


89 mg 4-Diethylaminobenzoësäure (0,46 mmol) und 152 mg TOTU (0,46 mmol) wurden in 2 mL DMF gelöst und 255 µL NMM (2,31 mmol) wurden zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei RT für 30 min gerührt und 96 mg des Produkts aus Verfahrensschritt 3 (0,46 mmol) wurden zugefügt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung 18 h bei RT gerührt. Die Mischung wurde filtriert und über eine präparative HPLC gereinigt. Die gereinigten Fraktionen des Produktes wurden lyophilisiert. Es wurden 142 mg eines weißen Feststoffs erhalten. Ausbeute: 89 %

LC/MS (Methode D) ($M+H$)⁺ 347

Verfahrensschritt 5:

{6-[$(2R,3R)$ -3-(4-Diethylamino-benzoylamino)-3-furan-2-yl-2-hydroxy-propionylamino]-isochinolin-1-yl}-N-di-carboxyamino tert-butylester



48,2 mg des in Verfahrensschritt 4 erhaltenen Produkts (0,14 mmol), 50 mg 7-Amino-isochinolin-1-yl)-N- di-carboxyamino tert-butylester (0,14 mmol), 19 mg HOAt (0,14 mmol) und 64,8 mg PyBrop (0,14 mmol) wurden in 1,5 mL DMF gelöst und anschließend wurden 61,3 µL NMM (0,56 mmol) zugefügt und die Reaktionsmischung
5 wurde danach bei RT für 42 h gerührt. Die Mischung wurde filtriert und über eine préparative HPLC gereinigt. Die gereinigten Fraktionen des Produktes wurden lyophilisiert. Danach wurde der lyophilisierte Feststoff gelöst und mit Kieselgel-Chromatographie (DCM : MeOH 30:1) gereinigt. Es wurden 13 mg (Ausbeute: 14%) der gereinigten Titelverbindung erhalten.

10 LC/MS (Methode D) ($M+H$)⁺ 688

Verfahrensschritt 6:

N-[(1R,2R)-2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-1-furan-2-yl-2-hydroxy-ethyl]-4-diethylamino-benzamid; Verbindung mit Trifluoressigsäure

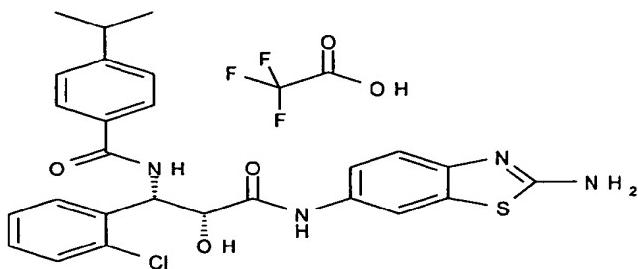
Das erhaltene Produkt aus Verfahrensschritt 5 (13 mg, 18,9 µmol) wurde in 3 mL DCM
15 gelöst und 1 mL TFA wurde zugefügt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und bei verminderter Druck wurden die Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in MeOH und Wasser gelöst, lyophilisiert und es wurde 11 mg eines weißen Feststoffs erhalten. Ausbeute: 97 %.

LC/MS (Methode A) 487,22 (R_t = 1,00 min, 100%)

20 1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,08 (t, 6H), 3,37 (q, 4H), 4,64 (d, 1H), 5,65 (dd, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,63 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,91 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H); 8,31 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,81 (s, 2H), 10,56 (s, 1H), 12,73 (s, 1H)

25 Beispiel 5:

N-[(1S,2R)-2-(2-Amino-benzothiazol-6-ylcarbamoyl)-1-(2-chloro-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-isopropyl-benzamid; Verbindung mit Trifluoressigsäure



Verfahrensschritt 1:

(E)-3-(2-Chlor-phenyl)-acrylsäureisopropylester

In analoger Weise zur Herstellung von Beispiel 4, Verfahrensschritt 1, wurden 1,83 g

- 5 2-Chlor-zimtsäure (10 mmol) umgesetzt. Es wurden 1,92 g der Titelverbindung erhalten; Ausbeute: 86 %. LC/MS (Methode D) ($M+H$)⁺ 225

Verfahrensschritt 2:

(2R, 3S)-3-Acetylamino-3-(2-chlor-phenyl)-2-hydroxy-propionsäureisopropylester

In analoger Weise zur Herstellung von Beispiel 4, Verfahrensschritt 2, wurden 1,9 g

- 10 der aus Verfahrensschritt 1 erhaltenen Verbindung (8,46 mmol) umgesetzt. Es wurden 1,93 g der Titelverbindung erhalten; Ausbeute: 76 %.

LC/MS (Methode D) ($M+H$)⁺ 300

Verfahrensschritt 3:

(2R, 3S)-3-Amino-3-(2-chlor-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure; Verbindung mit

- 15 Salzsäure

In analoger Weise zur Herstellung von Beispiel 4, Verfahrensschritt 3, wurden 1,93 g der aus Verfahrensschritt 2 erhaltenen Verbindung (6,44 mmol) umgesetzt. Es wurden 1,6 g der Titelverbindung erhalten; Ausbeute: 99 %.

LC/MS (Methode D) ($M+H$)⁺ 216

- 20 **Verfahrensschritt 4:**

(2R, 3S)-3-(2-Chlor-phenyl)-2-hydroxy-3-(4-isopropyl-benzoylamino)-propionsäure

525 mg 4-Isopropylbenzoësäure (3,2 mmol) und 525 mg des Verfahrensprodukts aus Schritt 3 (3,2 mmol) wurden in analoger Weise wie in Beispiel 4, Verfahrensschritt 4 umgesetzt. Es wurden 630 mg der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten;

- 25 Ausbeute: 54 %. LC/MS (Methode D) ($M+H$)⁺ 362

Verfahrensschritt 5:

N-[(1S,2R)-2-(2-Amino-benzothiazol-6-ylcarbamoyl)-1-(2-chlor-phenyl)-2-hydroxyethyl]-4-isopropyl-benzamid; Verbindung mit Trifluoressigsäure

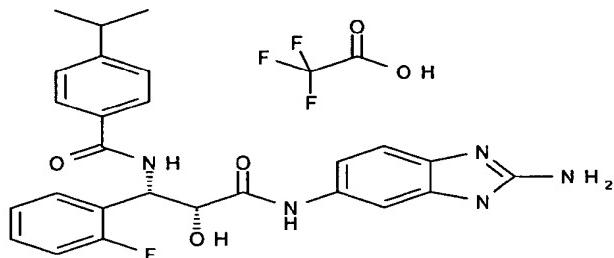
In analoger Weise zur Herstellung von Beispiel 4, Verfahrensschritt 5, wurden 77 mg der aus Verfahrensschritt 4 erhaltenen Verbindung (0,21 mmol) mit 35 mg der aus Beispiel 3, Verfahrensschritt 1, erhaltenen Verbindung (0,21 mmol) umgesetzt. Es wurden 87 mg der Titelverbindung erhalten; Ausbeute: 66 %.

5 LC/MS (Methode A) 508,13 ($R_t = 1,40$ min, 100%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,19 (d, 6H), 2,92 (h, 1H), 4,41 (d, 1H), 5,89 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H), 7,27-7,34 (m, 5H), 7,45 (m, 2H), 7,56 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 9,85 (s, 1H)

10 Beispiel 6:

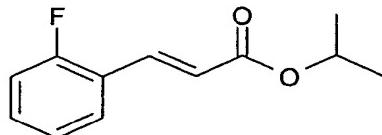
N-[(1S,2R)-2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-1-(2-fluor-phenyl)-2-hydroxyethyl]-4-isopropyl-benzamid; Verbindung mit Trifluoressigsäure



Ethoxycarbonylmethyl-triphenyl-phosphoniumbromid wurde gemäß der Deutschen

15 Patentanmeldung 4238260 und 2,5-Diamino-benzimidazol-1-carbonsäure-tertiärbutylester wurde gemäß der Internationalen Anmeldung WO2002/042273 hergestellt. Verfahrensschritt 1:

E-3-(2-Fluor-phenyl)-acrylsäureisopropylester



20 Zu einer gerührten Lösung von 4,4 g Ethoxycarbonylmethyl-triphenyl-phosphoniumbromid (10 mmol) in 20 mL DMF wurde 400 mg Natriumhydrid (60 % in Öl, 10 mmol) zugegeben und bei RT für 10 min weiter gerührt. 1,24 g 2-Fluorbenzaldehyd (10 mmol) wurde zugefügt und für 5 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in 100 mL Ethylacetat aufgenommen und mit einer Kochsalzlösung gewaschen, über
25 Natriumsulfat getrocknet, gefiltert und unter verminderter Druck eingeengt. Die

Reinigung erfolgte mit Kieselgelchromatographie (Ethylacetat/Heptan 1:1). Es wurden 1,25 g der Titelverbindung erhalten. Ausbeute: 60%.

LC/MS (Methode D) ($M+H$)⁺ 209.

Verfahrensschritt 2:

- 5 (1S, 2R)-3-Acetylamino-3-(2-fluor-phenyl)-2-hydroxy-propionsäureisopropylester
In analoger Weise zur Herstellung von Beispiel 4, Verfahrensschritt 2, wurden 1,25 g der aus Verfahrensschritt 1 erhaltenen Verbindung (6 mmol) umgesetzt. Es wurden 1,18 g der Titelverbindung erhalten; Ausbeute: 69 %.
LC/MS (Methode D) ($M+H$)⁺ 284

10 Verfahrensschritt 3:

(1S, 2R)-3-Amino-3-(2-fluor-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure; Verbindung mit Salzsäure

In analoger Weise zur Herstellung von Beispiel 4, Verfahrensschritt 3, wurden 1,18 g der aus Verfahrensschritt 2 erhaltenen Verbindung (4,11 mmol) umgesetzt. Es wurde 15 g der Titelverbindung erhalten; Ausbeute: 99 %.

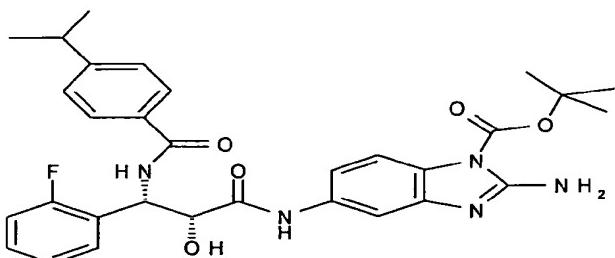
LC/MS (Methode D) ($M+H$)⁺ 200

Verfahrensschritt 4:

(2R, 3S)-3-(2-Fluor-phenyl)-2-hydroxy-3-(4-isopropyl-benzoylamino)-propionsäure
342 mg 4-Isopropylbenzoësäure (2,1 mmol) und 416 mg des Verfahrensprodukts aus 20 Schritt 3 (2,1 mmol) wurden in analoger Weise wie in Beispiel 4, Verfahrensschritt 4 umgesetzt. Es wurden 365 mg der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten; Ausbeute: 50 %. LC/MS (Methode D) ($M+H$)⁺ 346

Verfahrensschritt 5:

(2R, 3S)-2-Amino-5-[3-(2-fluor-phenyl)-2-hydroxy-3-(4-isopropyl-benzoylamino)-25 propionylamino]- benzimidazol-1-carbonsäure-tertiär-butylester

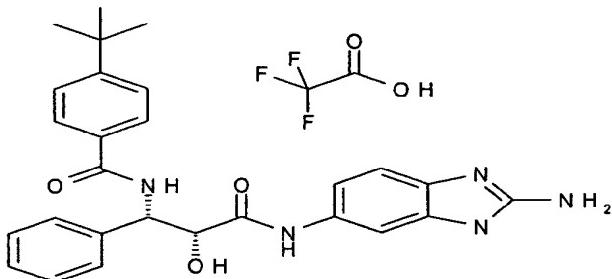


65 mg 2,5-Diamino-benzimidazol-1-carbonsäure-tertiär-butylester und 92 mg der aus Verfahrensschritt 4 erhaltenen Verbindung (0,266 mmol) wurden in 2 mL DMF gelöst.

- Anschließend wurden 36 mg HOAt (0,265 mmol), 130 mg PyBrop (0,28 mmol) und 200 µL DIPEA (1,17 mmol) in 1 mL DMF zugefügt. Nach 3 h Röhren bei RT wurde die Mischung mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wurde mit einer Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, gefiltert und unter 5 verminderten Druck eingeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Verfahrensschritt eingesetzt. LC/MS (Methode D) ($M+H$)⁺ 576
 Verfahrensschritt 6:
 N-[(1S,2R)-2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-1-(2-fluor-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-isopropyl-benzamid; Verbindung mit Trifluoressigsäure
 Der Rückstand aus Verfahrensschritt 5 wurde in einer Mischung aus 2 mL DCM und 2 mL TFA gelöst. Nach Röhren für 2 h bei RT wurde das Lösungsmittel unter 10 verminderten Druck verdampft und der Rückstand wurde mit einer präparativen HPLC gereinigt. Es wurden 65 mg der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten; Ausbeute: 44 %. LC/MS (Methode A) 475,20 (R_t = 1,38 min, 100%)
 15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,19 (d, 6H), 2,92 (hept, 1H), 4,40 (s br, 1H), 5,79 (dd, 1H), 6,38 (s br, 1H), 7,14-7,38 (m, 8H), 7,52 (dt, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 10,00 (s, 1H) 12,40 (s br, 1H)

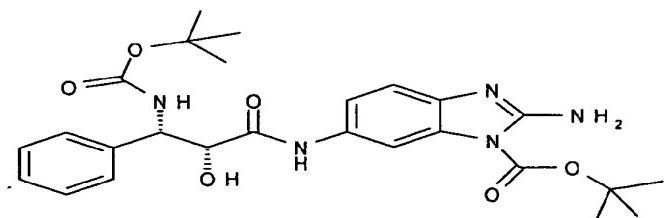
Beispiel 7:

- 20 N-[(1S,2R)-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-tertiär-butyl-benzamid; Verbindung mit Trifluoressigsäure



Verfahrensschritt 1:

- (1S,2R)-2-Amino-6-(3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenyl-propionylamino)-25 benzimidazol-1-carbonsäure-tertiär-butylester

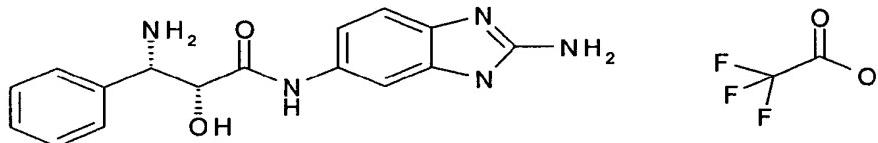


1,5 g (1S,2R)-3-tertiär-Butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenyl-propionsäure (5,3 mmol) und 1,32 g 2,5-Diamino-benzimidazol-1-carbonsäure-tertiär-butylester (5,3 mmol) wurden in 30 mL DMF gelöst. Zu dieser Lösung wurden 798 mg HOAt (5,86 mmol), 1,75 g PyBrop (5,86 mmol) und 2,8 mL DIPEA (16 mmol) in 15 mL DCM und 15 mL DMF zugefügt und bei RT für 5 h gerührt. Die organische Phase wurde mit wässriger Natriumhydrogencarbonat Lösung und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, gefiltert und unter verminderndem Druck eingeengt. Nach Kieselgelchromatographie (Ethylacetat/Heptan 2:1) wurden 2 g der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten. Ausbeute: 74 %.

LC/MS (Methode D) (M+H-tBu)⁺ 456

Verfahrensschritt 2:

(1S,2R)-3-Amino-N-(2-amino-3H-benzimidazol-5-yl)-2-hydroxy-3-phenyl-propionamid; Verbindung mit Trifluoressigsäure



15

Das Verfahrensprodukt aus Schritt 1 wurde in 10 mL DCM und 10 mL TFA gelöst, 2 h bei RT gerührt und es wurden 2,1 g der Titelverbindung als rosa Feststoff erhalten; Ausbeute 99 %. LC/MS (Methode D) (M+H)⁺ 312

Verfahrensschritt 3:

20 N-[(1S,2R)-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-tertiär-butyl-benzamid; Verbindung mit Trifluoressigsäure
45 mg 4-tertiär-Butylbenzoësäure (0,25 mmol), 91 mg TOTU (0,28 mmol) und 150 µL N-Ethyl-morpholin (1,5 mmol) wurden in 2 mL DMF gelöst und für 30 min bei RT gerührt. 132 mg des Verfahrenprodukts aus Schritt 2 (0,25 mmol) wurden zugefügt und 2 h bei RT gerührt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wurde mit wässriger Natriumhydrogencarbonat Lösung und Kochsalzlösung

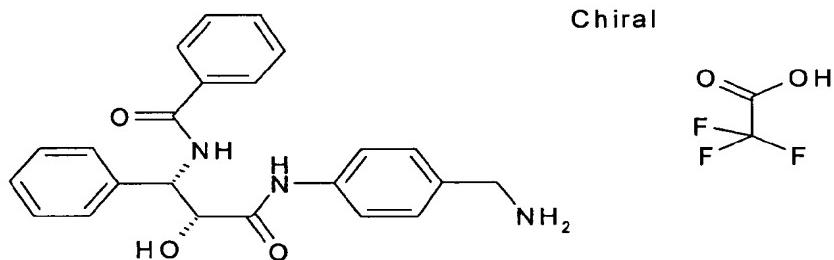
gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, gefiltert und unter vermindernden Druck eingeengt. Der Rückstand wurde über HPLC gereinigt 36 mg der Titelverbindung wurde als weißer Feststoff erhalten. Ausbeute: 25 %.

LC/MS (Methode A) 472,31 ($R_t = 1,39$ min, 100%)

- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,29 (s, 9H), 4,47 (s br, 1H), 5,50 (dd, 1H), 6,11 (s br, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,40-7,48 (m, 5H), 7,76 (d, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,39 (s br, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 9,99 (s, 1H).

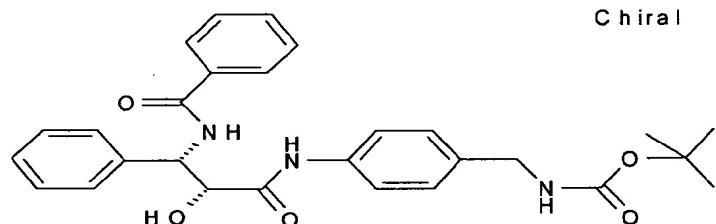
Beispiel 8:

- 10 N-[(1S,2R)-2-(4-Aminomethyl-phenylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-benzamid;
Verbindung mit Trifluoressigsäure



Verfahrensschritt 1:

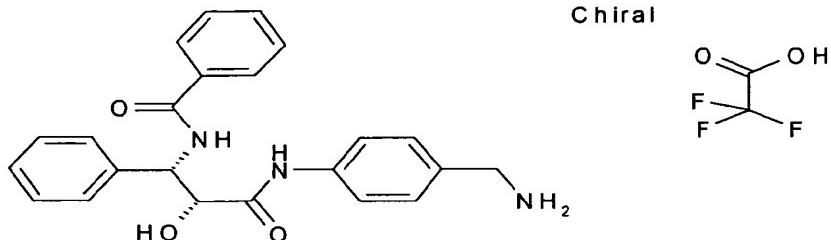
- 15 [4-((2R,3S)-3-Benzoylamino-2-hydroxy-3-phenyl-propionylamino)-benzyl]-carbaminsäure tert-butyl ester



- In Analogie zu Beispiel 1, Verfahrensschritt 1, wurden 33 mg (0,15 mmol) (4-Amino-benzyl)-carbaminsäure tert-butyl ester und 43 mg (0,15 mmol) (2R, 3S)-3-Benzoylamino-2-hydroxy-3-phenyl-propionsäure in 1 ml DCM und 1 ml DMF gelöst und nacheinander mit 78 μl DIPEA (0,45 mmol), 22,5 mg HOAt (0,165 mmol) und 76,9 mg (0,165 mmol) PyBrop versetzt. Ohne weitere Aufarbeitung wurde der erhaltene Ansatz filtriert und dann mit HPLC gereinigt. Die produkt-enthaltenden Fraktionen wurden lyophilisiert.

Verfahrensschritt 2:

N-[(1S,2R)-2-(4-Aminomethyl-phenylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-benzamid;
Verbindung mit Trifluoressigsäure



Das Verfahrensprodukt aus Schritt 1 wurde analog zu Beispiel 1; Verfahrensschritt 3,
5 umgesetzt; danach wurde eingeeengt, mit Wasser versetzt und lyophilisiert.

Ausbeute: 31,5 mg (43 % über 2 Stufen).

LC/MS (Methode A) M-NH₂= 373,40 (R_f = 1,09 min, 85%)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3,97 (d, 2H), 4,47 (s br, 1H), 5,50 (dd, 1H),
6,11 (dd, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,30-7,36 (m, 4H), 7,42-7,48 (m, 4H), 7,53 (m, 1H), 7,62
10 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 8,05 (s br, 3H), 8,53 (d, 1H), 9,99 (s, 1H).

Beispiel 9:

N-[(1S,2R)-2-(2,4-Diamino-chinazolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-
benzamid; Verbindung mit Trifluoressigsäure

The first structure is a chiral molecule with a central carbon atom bonded to a 2,4-diaminochinazolin-6-yl group, a hydroxyl group (HO), an amino group (NH₂), and another carbon atom. This second carbon atom is bonded to a phenyl group, an amide group (-CONH-), and a benzamido group (-CONHNH₂). The second structure is labeled 'Chiral' and shows a trifluoroacetic acid molecule: a central carbon atom bonded to three fluorine atoms and one carboxylic acid group (-COOH).

In Analogie zu Beispiel 1, Verfahrensschritt 1, wurden 76 mg (0,44 mmol) Chinazolin-2,4,6-triamin und 150 mg (0,52 mmol) (2R,3S)-3-Benzoylamino-2-hydroxy-3-phenyl-propionsäure in 3 ml DMF gelöst und nacheinander mit 153 μ l DIPEA (0,86 mmol), 78,9 mg HOAt (0,57 mmol) und 251 mg (0,53 mmol) PyBrop versetzt. Ohne weitere
15 Aufarbeitung wurde der Ansatz filtriert und mit HPLC gereinigt. Die produkt-
enthaltenden Fraktionen wurden lyophilisiert.
Aufarbeitung wurde der Ansatz filtriert und mit HPLC gereinigt. Die produkt-
enthaltenden Fraktionen wurden lyophilisiert.
Ausbeute: 114 mg (48 %).

LC/MS (Methode A) M +H = 443,32 (R_f = 1,10 min, 100%)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4,51 (m, 1H), 5,54 (m, 1H), 6,25 (d, 1H), 7,22-7,51 (m, 9H), 7,75-7,83 (m, 4H), 8,36 (s br, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,72 (s br, 1H), 8,93 (s br, 1H), 10,15 (s br, 1H), 12,30 (s br, 1H).

- 5 Die Verbindungen in der nachfolgenden Tabelle 1 wurden in analoger Weise wie in den vorstehenden Beispielen hergestellt.

Die Darstellung der hergestellten Verbindungen erfolgte gemäß den Regeln der Internationalen Union für Reine und Angewandte Chemie (IUPAC). Die absolute Stereochemie wurde nicht angegeben und die Verbindungen wurden jeweils als Salze

- 10 der Trifluoressigsäure hergestellt.

Tabelle 1:

Beispiel Nr.	Verbindung	Masse aus LC-MS	R _t aus LC-MS	LC-MS Methode
10	4-Amino-N-[2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-benzamid	431,23	0,81	A
11	Chinoxalin-2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	468,23	1,14	A
12	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-methoxy-benzamid	446,23	1,08	A
13	Thiophen-3-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	422,17	1	A
14	1-Methyl-1H-pyrrol-2-carbonsäure [(1S,2R)-2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	419,23	1,02	A
15	Chinolin-2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	467,23	1,23	A
16	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-cyclohexyl-benzamid	498,23	1,5	A
17	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-isopropyl-benzamid	458,2	1,33	A

Beispiel Nr.	Verbindung	Masse aus LC-MS	R _t aus LC-MS	LC-MS Methode
18	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-trifluormethoxy-benzamid	500,11	1,33	A
19	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-diethylamin-benzamid	487,28	1	A
20	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-phenoxy-benzamid	508,24	1,4	A
21	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-benzyl-benzamid	506,27	1,41	A
22	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-isopropoxy-benzamid	474,27	1,47	B
23	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-methylsulfanyl-benzamid	462,22	1,37	B
24	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-ethylsulfanyl-benzamid	476,23	1,44	B
25	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amin]-benzamid	551,32	1,18	B
26	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-pyridin-3-yl-benzamid	493,26	0,95	B
27	4-(2-Acetyl-amino-3,3,3-trifluor-propyl)-N-[2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-benzamid	569,29	1,32	B
28	1-Methyl-1H-indol-2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	469,26	1,45	B
29	5-Methoxy-1H-indol-2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	485,26	1,36	B
30	5-Ethyl-1H-indol-2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	483,28	1,58	B
31	6-Methoxy-1H-indol-2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	485,26	1,39	B

Beispiel Nr.	Verbindung	Masse aus LC-MS	R _t aus LC-MS	LC-MS Methode
32	4-Methoxy-chinolin-2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	497,25	1,5	B
33	3-Ethoxy-chinoxalin-2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	512,27	1,45	B
34	Naphthalen-2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	466,24	1,29	A
35	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-pyrrol-1-yl-benzamid	481,26	1,3	A
36	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-trifluormethylsulfanyl-benzamid	516,17	1,39	A
37	Biphenyl-4-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	492,28	1,53	B
38	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-(2,2,2-trifluor-ethoxy)-benzamid	514,25	1,44	B
39	[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-carbaminsäure benzylester	446,25	1,27	A
40	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-ethyl-benzamid	444,23	1,4	B
41	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-ethoxy-benzamid	460,22	1,31	B
42	5-Butyl-pyridine-2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	473,24	1,62	B
43	Benz[b]thiophen-2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	472,17	1,42	B
44	6-Methoxy-naphthalen-2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	496,22	1,45	B
45	4-(2,2,2-Trifluor-ethyl)-4H-thien[3,2-b]pyrrol-5-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	543,17	1,54	B

Beispiel Nr.	Verbindung	Masse aus LC-MS	R _t aus LC-MS	LC-MS Methode
46	Biphenyl-3,4'-dicarbonsäure 4'-{[2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid} 3-methylamid	549,26	1,28	B
47	N-[2-(1-Amino-isochinolin-7-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-diethylaminobenzamid	497,24	1,09	A
48	N-[2-(1-Amino-isochinolin-7-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-isopropyl-benzamid	468,22	1,37	A
49	N-[2-(1-Amino-isochinolin-7-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-6-pyrrolidin-1-yl-nicotinamid	496,22	1,03	A
50	N-[2-(1-Amino-isochinolin-7-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-morpholin-4-ylbenzamid	511,22	1,16	A
51	N-[2-(1-Amino-isochinolin-7-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-pyrrol-1-yl-benzamid	491,2	1,37	A
52	1-Ethyl-2,3-dimethyl-1H-indol-5-carbonsäure [2-(2-amin-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	511,35	1,4	A
53	N-[2-(2-Amin-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-morpholin-4-ylbenzamid	501,33	1,2	A
54	N-[2-(1-Amino-isochinolin-7-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-pyrrolidin-1-yl-benzamid	495,23	1,34	A
55	N-[2-(1-Amino-isochinolin-7-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-6-morpholin-4-yl-nicotinamid	513,22	0,97	A
56	5,6-Dimethoxy-1H-indol-2-carbonsäure [2-(2-amin-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	515,34	1,16	A
57	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-pyrrolidin-1-yl-benzamid	485,11	1,37	A
58	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-isobutyl-benzamid	472,3	1,65	B
59	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-butyl-benzamid	472,3	1,67	B
60	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-propyl-benzamid	458,28	1,36	A

Beispiel Nr.	Verbindung	Masse aus LC-MS	R _t aus LC-MS	LC-MS Methode
61	4H-Thieno[3,2-b]pyrrol-5-carbonsäure [2-(2-amin-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	461,2	1,3	B
62	N-[2-(4-Carbamimidoyl-phenylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-diethylaminobenzamid	473,24	0,98	A
63	5-Methoxy-1H-indol-2-carbonsäure [2-(1-amino-isochinolin-7-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	495,19	1,32	A
64	5-Ethyl-thiophene-2-carbonsäure [2-(1-amino-isochinolin-7-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	460,16	1,31	A
65	5-tert-Butyl-thiophen-2-carbonsäure [2-(1-amino-isochinolin-7-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	488,19	1,45	A
66	N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-benzamid	426,17	1,15	A
67	6-Brom-benzofuran-2-carbonsäure [2-(2-amin-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	534,15	1,37	A
68	5-Ethyl-thiophen-2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	450,16	1,25	A
69	Thieno[3,2-b]thiophen-2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	478,15	1,3	A
70	5-Methoxy-benzofuran-2-carbonsäure [2-(2-amin-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	486,2	1,26	A
71	Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	472,17	1,26	A
72	4-Methyl-thiophen-2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	436,14	1,18	A
73	N-[2-(2-Amin-benzothiazol-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-diethylaminobenzamid; Verbindung mit Trifluoressigsäure	503,2	1,42	A
74	1H-Indol-2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	455,22	1,21	A

Beispiel Nr.	Verbindung	Masse aus LC-MS	R _t aus LC-MS	LC-MS Methode
75	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-dimethylamin-benzamid; Verbindung mit Trifluoressigsäure	459,25	1,06	A
76	5-tert-Butyl-thiophen-2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	478,2	1,38	A
77	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-methoxy-3-methyl-benzamid	460,19	1,2	A
78	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-3-fluor-4-methyl-benzamid	448,17	1,22	A
79	5-Isopropyl-thiophen-3-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	464,15	1,31	A
80	5-Ethyl-thiophen-3-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	450,12	1,24	A
81	[2,2']Bithiophenyl-5-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	504,14	1,35	A
82	5-Methoxy-1H-indol-2-carbonsäure [2-(1-amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid; Verbindung mit Trifluoressigsäure	495,19	1,26	A
83	N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-methoxy-benzamid	456,18	1,19	A
84	N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-isopropyl-benzamid	468,22	1,38	A
85	N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-diethylamin-benzamid	497,24	1,05	A
86	N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-ethoxy-benzamid	470,2	1,32	A
87	N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-ethyl-benzamid	454,2	1,37	A
88	N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-tert-butyl-benzamid	482,23	1,43	A
89	N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-3-dimethylamin-benzamid	469,21	0,97	A

Beispiel Nr.	Verbindung	Masse aus LC-MS	R _t aus LC-MS	LC-MS Methode
90	N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-dimethylaminobenzamid	469,21	1,13	A
91	5-Ethyl-thiophen-2-carbonsäure [2-(1-amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	460,16	1,32	A
92	5-Ethyl-thiophen-3-carbonsäure [2-(1-amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	460,16	1,31	A
93	5-tert-Butyl-thiophen-2-carbonsäure [2-(1-amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid	488,19	1,43	A
94	N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-3-ethyl-benzamid	454,2	1,36	A
95	N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-3-ethoxy-benzamid	470,2	1,33	A
96	N-[2-(2-Amino-1H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-(3-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-4-isopropyl-benzamid	526,19	1,53	A
97	N-[2-(2-Amino-1H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-4-isopropyl-benzamid	488,35	1,4	A
98	N-[2-(2-Amino-1H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-(3-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-4-diethylaminobenzamid	555,39	1,23	A
99	N-[2-(2-Amino-1H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-4-diethylaminobenzamid	517,41	1,1	A
100	N-[2-(2-Amino-1H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-4-ethylaminobenzamid	517,42	1,03	A
101	N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-1-(3-ethoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-diethylaminobenzamid	541,27	1,28	B
102	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-(4-isopropyl-phenyl)-ethyl]-4-diethylaminobenzamid	529,24	1,28	A
103	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-1-(3-ethoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-isopropylbenzamid	502,16	1,46	A
104	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-1-(3-ethoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-diethylaminobenzamid	531,24	1,16	A

Beispiel Nr.	Verbindung	Masse aus LC-MS	R _t aus LC-MS	LC-MS Methode
105	N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-m-tolyl-ethyl]-4-diethylamin-benzamid	511,26	1,15	A
106	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-(4-isopropyl-phenyl)-ethyl]-4-isopropyl-benzamid	500,19	1,55	A
107	N-[2-(2-Amino-benzothiazol-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-(4-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-4-isopropyl-benzamid	542,16	1,53	A
108	N-[2-(2-Amino-benzothiazol-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-m-tolyl-ethyl]-4-diethylamin-benzamid	517,21	1,14	A
109	N-[2-(2-Amino-benzothiazol-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-m-tolyl-ethyl]-4-isopropyl-benzamid	488,19	1,42	A
110	N-[2-(2-Amino-benzothiazol-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-(4-isopropyl-phenyl)-ethyl]-4-diethylamin-benzamid	545,25	1,27	A
111	N-[2-(2-Amino-benzothiazol-6-ylcarbamoyl)-1-(3-ethoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-diethylamin-benzamid	547,23	1,13	A
112	N-[2-(2-Amino-benzothiazol-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-(4-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-4-diethylamin-benzamid	571,19	1,27	A
113	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-1-(2-chlor-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-diethylamin-benzamid	521,19	1,06	A
114	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-(4-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-4-isopropyl-benzamid	526,14	1,5	A
115	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-(4-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-4-diethylamin-benzamid	555,24	1,29	A
116	N-[2-(2-Amino-benzothiazol-6-ylcarbamoyl)-1-(3-ethoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-isopropyl-benzamid	518,2	1,46	A
117	N-[2-(2-Amino-benzothiazol-6-ylcarbamoyl)-1-(2-chlor-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-diethylamin-benzamid	M + 1 = 538/540	0,93	D
118	N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-1-(3-brom-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-diethylamin-benzamid	575,15	1,35	B

Beispiel Nr.	Verbindung	Masse aus LC-MS	R _t aus LC-MS	LC-MS Methode
119	N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-1-(3-brom-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-ethylbenzamid	532,11	1,63	B
120	N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-(4-isopropyl-phenyl)-ethyl]-4-isopropyl-benzamid	510,26	1,58	A
121	N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-1-(2-chlor-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-isopropylbenzamid	502,18	1,44	B
122	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-m-tolyl-ethyl]-4-isopropyl-benzamid	472,18	1,42	A
123	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-m-tolyl-ethyl]-4-diethylamin-benzamid	501,23	1,09	A
124	N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-1-(4-brom-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-diethylamin-benzamid	575,15	1,37	B
125	N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-1-(4-brom-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-isopropyl-benzamid	M + 1 = 547/548	1,24	D
126	N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-1-(3-brom-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-isopropyl-benzamid	546,13	1,66	C
127	N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-m-tolyl-ethyl]-4-isopropyl-benzamid	482,23	1,42	A
128	N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-1-(3-ethoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-isopropyl-benzamid	512,24	1,43	A
129	N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-(4-isopropyl-phenyl)-ethyl]-4-diethylamin-benzamid	539,29	1,32	A
130	N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-1-(2-chlor-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-diethylamin-benzamid	531,2	1,16	A
131	N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-(4-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-4-diethylamin-benzamid	565,23	1,26	A
132	N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-(4-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-4-isopropyl-benzamid	536,2	1,83	B

Beispiel Nr.	Verbindung	Masse aus LC-MS	R _t aus LC-MS	LC-MS Methode
133	N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-1-(4-brom-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-ethylbenzamid	532,11	1,62	C
134	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-1-(3,5-dimethoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-isopropyl-benzamid	518,22	1,43	A
135	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-1-(3,5-dimethoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-diethylamin-benzamid	547,26	1,05	A
136	N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-propyl-benzamid	468,22	1,36	A
137	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-1-(2-chloro-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-isopropyl-benzamid	491,17	1,35	A
138	N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-cyclopropyl-benzamid	466,2	1,45	B
139	N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-1-(2-chlor-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-ethyl-benzamid	488,16	1,53	B
140	N-[2-(2-Amino-benzothiazol-6-ylcarbamoyl)-1-furan-2-yl-2-hydroxy-ethyl]-4-diethylamin-benzamid	493,18	1,03	B
141	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-1-(2-fluor-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-diethylamin-benzamid	504,23	1,04	A
142	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-1-(3,5-difluor-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-isopropyl-benzamid	493,19	1,58	B
143	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-1-(3,5-difluor-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-diethylamin-benzamid	522,22	1,21	B
144	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-1-(5-fluor-2-methansulfonyl-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-diethylamin-benzamid	582,21	1,36	A
145	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-1-(5-fluor-2-methansulfonyl-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-diethylamin-benzamid	553,18	1,54	A
146	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-1-(3-chloro-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-diethylamin-benzamid	491,17	1,6	A

Beispiel Nr.	Verbindung	Masse aus LC-MS	R _t aus LC-MS	LC-MS Methode
147	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-1-(3-chlor-phenyl)-2-hydroxyethyl]-4-diethylamin-benzamid	520,2	1,43	A
148	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-(2-trifluormethoxy-phenyl)-ethyl]-4-isopropyl-benzamid	541,19	1,6	A
149	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-(2-trifluormethoxy-phenyl)-ethyl]-4-diethylamin-benzamid	570,22	1,47	A
150	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-o-tolyl-ethyl]-4-diethylamin-benzamid	M + 1 = 512	0,93	D
151	N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-thiophen-2-yl-ethyl]-4-diethylamin-benzamid	509,16	1,08	A
152	[(1S,2R)-2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl] carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl ester	534,41	1,47	A
153	[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-carbaminsäure 2-chlor-benzyl ester	480,19	1,26	A

Pharmakologische Beispiele

Faktor IXa Bestimmungsmethode

Die hergestellten Substanzen aus den Beispielen wurden mit dem Substrat PEFA

- 5 3107 (Firma Pentapharm/Loxo; über S. Black GmbH, Baumstrasse 41, 47198
Duisburg, Deutschland; Pr. Nr. 095-20) und Faktor IXa (Firma Calbiochem, Merck
KGaA vertreibt Calbiochem in Deutschland, Life Science & Analytics, 64293
Darmstadt; Pr. Nr. 233290) auf Inhibition der enzymatischen Aktivität von FIXa geprüft.
Dabei wurden zu 2 µL 10 mM Dimethylsulfoxid-Lösung der jeweiligen Testsubstanz, 28
10 µL Testpuffer (50 mM α,α,α-Tris-(hydroxymethyl)-methylamin (TRIS), 100 mM NaCl, 5
mM CaCl₂, 0,1 % Rinderserumalbumin, pH 7,4) und 10 µL Faktor IXa (277 nM
Endkonzentration im Testansatz) gegeben und 15 Minuten bei RT in einer 96 half-well
Mikrotiterplatte inkubiert. Die Enzymreaktion wurde durch Zugabe von 10 µL Substrat
(1 mM Stocklösung in Wasser) gestartet. Der Zeitverlauf der Reaktion wurde bei 405

nm in einem Mikrotiterplattenreader (SpectraMax plus 384; Firma Molecular Devices) über 15 Minuten verfolgt.

Die IC_{50} wurde aus den gemittelten Werten (Doppelbestimmung) einer Verdünnungsreihe der Testsubstanz mit Hilfe der Software Grafit 4 (Erihacuus Software, UK) berechnet. Die Inhibitions-konstanten (K_i) wurden gemäß der Cheng Prusoff Gleichung $K_i = IC_{50}/(1+(S/K_m))$ berechnet, wobei S = Konzentration des Testsubstrats im Test und K_m = Michaelis-Menten Konstante bedeutet.

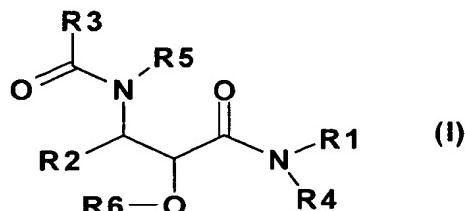
Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 2:

Verbindung aus Beispiel	Faktor IXa-Enzym-Assay IC_{50} [mikro M]	Verbindung aus Beispiel	Faktor IXa-Enzym-Assay IC_{50} [mikro M]
17	0,28	81	0,57
53	1,34	87	0,14
68	0,73	134	0,17

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I



5 und/oder alle stereoisomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder
Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch
verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

R1 für 1) -(C₆-C₁₄)-Aryl-Z, worin Z eine basische stickstoffhaltige Gruppe
bedeutet und worin Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach
durch T substituiert ist,

10 2) -(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-Z, worin Z eine basische stickstoffhaltige
Gruppe bedeutet und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder ein-, zwei-
oder dreifach durch T substituiert ist, oder

15 3) ein vier- bis fünfzehngliedrigen Het-Z, worin Z eine basische
stickstoffhaltige Gruppe bedeutet und worin Het unsubstituiert oder
zusätzlich ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist, steht,

R2 für 1) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder ein-
, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist,

20 2) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, worin Cycloalkyl
unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist, oder
3) -(C₀-C₄)-Alkylen-Het, worin Het unsubstituiert oder ein-, zwei-
oder dreifach durch T substituiert ist, steht,

R3 für 1) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder ein-
, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist,

25 2) -O-(C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder
ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist,

- 3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Het, worin Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist,
- 4) $-O-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Het, worin Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist,
- 5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl-Q- (C_6-C_{14}) -Aryl, worin die beiden Arylreste jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind,
- 6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl-Q- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, worin Aryl und Cycloalkyl jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind,
- 7) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl-Q-Het, worin Aryl und Het jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind,
- 8) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Het-Q- (C_6-C_{14}) -Aryl, worin Aryl und Het jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind,
- 9) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Het-Q-Het, worin die beiden Het-Reste jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind,
- 10) $-N(R_5)-(C_1-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist, oder
- 11) $-N(R_5)-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Het, worin Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist, steht,
- Q für kovalente Bindung, $-(C_1-C_4)$ -Alkylen, -NH-, $-N((C_1-C_4)-\text{Alkyl})-$, -O-, -S-, oder --SO_2- steht,
- T für 1) Halogen,
- 2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein, zwei- oder dreifach durch $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,
- 30) $-N-C(O)-OH$ oder $-N-C(O)-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,
- 3) $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,

- 4) -(C₃-C₈)-Cycloalkyl,
- 5) -OH,
- 6) -O-(C₁-C₄)-Alkyl,
- 7) -O-(C₁-C₃)-Fluoralkyl,
- 5 8) -NO₂,
- 9) -CN,
- 10) -N(R₁₀)(R₁₁), worin R₁₀ und R₁₁ unabhängig voneinander Wasserstoffatom, -(C₃-C₈)-Cycloalkyl, Halogen oder -(C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

10 11) -C(O)-NH-R₁₀,

12) -NH-C(O)-R₁₀,

13) -NH-SO₂-R₁₀,

14) -SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl,

15 15) -SO₂-NH-R₁₀,

16) -SO₂-(C₁-C₃)-Fluoralkyl,

17) -S-(C₁-C₄)-Alkyl oder

18) -S-(C₁-C₃)-Fluoralkyl, steht,

R₄ und R₅ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, und

20 R₆ für Wasserstoffatom, -C(O)-R₁₂, -C(O)-O-R₁₂, -C(O)-NH-R₁₂ oder -(C₁-C₄)-Alkyl steht, wobei

R₁₂ -(C₁-C₆)-Alkyl, -(C₃-C₈)-Cycloalkyl, -(C₆-C₁₄)-Aryl oder Het bedeutet.

2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, wobei

25 R₁ für 1) -(C₆-C₁₄)-Aryl-Z, wobei Aryl ausgewählt ist aus der Gruppe

Phenyl und Naphthyl und worin Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist und Z Amino, Amidino, Aminomethylen, Aminopyridinyl, Azetidinyl, Guanidino, Piperidinyl, Pyridinyl oder Pyrrolidinyl bedeutet, oder

- 2) ein vier- bis fünfzehngliedrigen Het-Z, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Acridinyl, Azepinyl, Azetidinyl, Benzimidazolinyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothifuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, beta-Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, Chinolizinyl, 4H-Chinolizinyl, Chinoxaliny, Chinuclidinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Decahydrochinolinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, Dioxolenyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiazinyl, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyl, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochinolinyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolinyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Oxothiolanyl, Phenanthridinyl, Phenanthrenyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purinyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyrazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Prydooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-Thiadazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazinyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl, Thienopyridinyl, Thienopyrrolyl, Thienothiazolyl, Thienothiophenyl, Thiomorpholinyl, Thiopyranyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl oder Xanthenyl und worin Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist und worin Z wie oben definiert ist, steht,

- R2 für 1) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl, worin Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist,
- 2) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, worin Cycloalkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist, oder
- 5 3) -(C₀-C₄)-Alkylen-Het, worin Het wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist, steht,
- R3 für 1) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl, worin Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist,
- 10 2) -(C₀-C₄)-Alkylen-Het, worin Het wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist,
- 3) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl-Q-(C₆-C₁₄)-Aryl, worin die beiden Aryle jeweils unabhängig voneinander wie oben definiert sind und jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind,
- 15 4) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl-Q-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, worin Aryl wie oben definiert ist und Cycloalkyl jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind,
- 5) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl-Q-Het, worin Aryl und Het wie oben definiert sind und jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind,
- 20 20 6) -(C₀-C₄)-Alkylen-Het-Q-(C₆-C₁₄)-Aryl, worin Aryl und Het wie oben definiert sind und jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind, oder
- 7) -(C₀-C₄)-Alkylen-Het-Q-Het, worin die beiden Het-Reste wie oben definiert sind und jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind, steht,
- 25 Q für kovalente Bindung, -(C₁-C₄)-Alkylen, -NH-, -N((C₁-C₄)-Alkyl)- oder -O- steht,
- T für 1) Halogen,

2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein, zwei- oder dreifach durch $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,

-N-C(O)-OH oder -N-C(O)-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

3) $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,

5 4) $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl,

5) -OH,

6) $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

7) $-O-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,

8) $-NO_2$,

10 9) -CN,

10) $-N(R_{10})(R_{11})$, worin R₁₀ und R₁₁ unabhängig voneinander Wasserstoffatom, -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, Halogen oder -(C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

11) $-C(O)-NH-R_{10}$,

15 12) $-NH-C(O)-R_{10}$,

13) $-NH-SO_2-R_{10}$,

14) $-SO_2-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

15) $-SO_2-NH-R_{10}$,

16) $-SO_2-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,

20 17) $-S-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder

18) $-S-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl, steht,

R₄ und R₅ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, und

R₆ für Wasserstoffatom, -C(O)-R₁₂, -C(O)-O-R₁₂, -C(O)-NH-R₁₂ oder -(C₁-C₄)-Alkyl steht, wobei

R₁₂ -(C₁-C₆)-Alkyl, -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, -(C₆-C₁₄)-Aryl oder Het bedeutet.

3. Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 oder 2, wobei R1 für 4-Benzamidin, Aminomethylphenyl oder Het-Z steht, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Benzimidazolyl, Benzthiazolyl und Isochinolinyl, und worin Z für Amino steht,

5 R2 für 1) Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch T substituiert ist, oder

2) Het-1, worin Het-1 ausgewählt ist aus der Gruppe Furanyl, Pyrazolyl oder Thienyl und Het-1 unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch T substituiert ist, steht,

10 R3 für 1) Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch T substituiert ist,

2) Het-2, worin Het-2 ausgewählt ist aus der Gruppe Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl, Chinoxaliny, Furanyl, Indolyl, Isochinolinyl, Isoxazolyl, Morpholinyl, Piperidinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolyl, Thienyl, Thienopyrrrolyl oder Thienothiophenyl und worin Het-2 unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch T substituiert ist,

15 3) -Phenyl-Q-Phenyl, worin die beiden Phenylreste jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch T substituiert sind,

20 4) Phenyl-Q-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, worin Phenyl und Cycloalkyl jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch T substituiert sind,

5) Phenyl-Q-Het-2, worin Het-2 wie oben definiert ist und Phenyl und Het-2 jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch T substituiert sind,

25 6) Het-2-Q-Phenyl, worin Het-2 wie oben definiert ist und Phenyl und Het-2 jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch T substituiert sind, oder

7) Het-2-Q-Het-2, worin die beiden Het-2-Reste wie oben definiert sind und jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch T substituiert sind, steht,

30 Q für kovalente Bindung, -CH₂-, -N(CH₃)- oder -O- steht,

T für 1) F, Cl oder Br,
2) -(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch -CF₃ oder -N-C(O)-CH₃ substituiert sind,
5 3) -CF₃,
4) -O-(C₁-C₄)-Alkyl,
5) -O-CF₃,
6) -NO₂,
7) -N(R₁₀)(R₁₁), worin R₁₀ und R₁₁ unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,
10 8) -SO₂-CH₃,
9) -S-CF₃ oder
10) -S-(C₁-C₂)-Alkyl, steht,
R₄, R₅ und R₆ jeweils Wasserstoffatom bedeuten.

- 15 4. Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, das es die Verbindung N-[(1S,2R)-2-(1-Amino-isochinolin-7-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-tert.-butyl-benzamid, N-[(1S,2R)-2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-diethylamino-benzamid, N-[(1S,2R)-2-(2-Amino-benzothiazol-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-isopropyl-benzamid, N-[(1R, 2R)-2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-1-furan-2-yl-2-hydroxy-ethyl]-4-diethylamino-benzamid, N-[(1S,2R)-2-(2-Amino-benzothiazol-6-ylcarbamoyl)-1-(2-chlorophenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-isopropyl-benzamid, N-[(1S,2R)-2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-1-(2-fluor-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-isopropyl-benzamid, N-[(1S,2R)-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-tertiär-butyl-benzamid, N-[(1S,2R)-2-(4-Aminomethyl-phenylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-benzamid, N-[(1S,2R)-2-(2,4-Diamino-chinazolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-benzamid, 4-Amino-N-[2-(2-amin-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-benzamid, Chinoxalin-2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-

ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-methoxy-benzamid, Thiophen-3-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid, 1-Methyl-1H-pyrrol-2-carbonsäure [(1S,2R)-2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid, Chinolin-2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-cyclohexyl-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-isopropyl-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-trifluormethoxy-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-diethylamin-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-phenoxy-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-benzyl-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-isopropoxy-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-methylsulfanyl-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-ethylsulfanyl-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amin]-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-pyridin-3-yl-benzamid, 4-(2-Acetylamino-3,3,3-trifluor-propyl)-N-[2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-benzamid, 1-Methyl-1H-indol-2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid, 5-Methoxy-1H-indol-2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid, 5-Ethyl-1H-indol-2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid, 6-Methoxy-1H-indol-2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid, 4-Methoxy-chinolin-2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid, 3-Ethoxy-chinoxalin-2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid, Naphthalen-

2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-pyrrol-1-yl-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-trifluormethylsulfanyl-benzamid,
5 Biphenyl-4-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-(2,2,2-trifluor-ethoxy)-benzamid, [2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-carbaminsäure benzylester, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-ethyl-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-ethoxy-benzamid, 5-Butyl-pyridine-2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid, Benz[b]thiophen-2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid, 6-Methoxy-naphthalen-2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid, 4-(2,2,2-Trifluor-ethyl)-4H-thien[3,2-b]pyrrol-5-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid,
10 Biphenyl-3,4'-dicarbonsäure 4'-{[2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid} 3-methylamid, N-[2-(1-Amino-isochinolin-7-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-diethylamin-benzamid, N-[2-(1-Amino-isochinolin-7-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-isopropyl-benzamid, N-[2-(1-Amino-isochinolin-7-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-6-pyrrolidin-1-yl-nicotinamid, N-[2-(1-Amino-isochinolin-7-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-morpholin-4-yl-benzamid, N-[2-(1-Amino-isochinolin-7-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-pyrrol-1-yl-benzamid, 1-Ethyl-2,3-dimethyl-1H-indol-5-carbonsäure [2-(2-amin-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid, N-[2-(2-Amin-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-morpholin-4-yl-benzamid, N-[2-(1-Amino-isochinolin-7-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-pyrrolidin-1-yl-benzamid, N-[2-(1-Amino-isochinolin-7-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-6-morpholin-4-yl-nicotinamid, 5,6-Dimethoxy-1H-indol-2-carbonsäure [2-(2-amin-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-

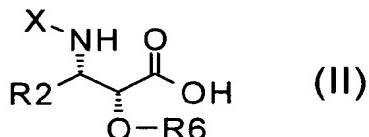
ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-pyrrolidin-1-yl-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-isobutyl-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-butyl-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-propyl-benzamid, 4H-Thieno[3,2-b]pyrrol-5-carbonsäure [2-(2-amin-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid, N-[2-(4-Carbamimidoyl-phenylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-diethylamin-benzamid, 5-Methoxy-1H-indol-2-carbonsäure [2-(1-amino-isochinolin-7-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid, 5-Ethyl-thiophene-2-carbonsäure [2-(1-amino-isochinolin-7-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid, 5-tert-Butyl-thiophen-2-carbonsäure [2-(1-amino-isochinolin-7-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid, N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-benzamid, 6-Brom-benzofuran-2-carbonsäure [2-(2-amin-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxyl-1-phenyl-ethyl]-amid, 5-Ethyl-thiophen-2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid, Thieno[3,2-b]thiophen-2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid, 5-Methoxy-benzofuran-2-carbonsäure [2-(2-amin-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid, Benzo[b]thiophen-3-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid, 4-Methyl-thiophen-2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid, N-[2-(2-Amin-benzothiazol-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-diethylamin-benzamid, 1H-Indol-2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-dimethylamin-benzamid, 5-tert-Butyl-thiophen-2-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-methoxy-3-methyl-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-3-fluor-4-methyl-benzamid, 5-Isopropyl-thiophen-3-carbonsäure [2-(2-amin-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-amid, 5-Ethyl-thiophen-3-carbonsäure [2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-

2-hydroxy-ethyl]-4-diethylamin-benzamid, N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-m-tolyl-ethyl]-4-diethylamin-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-(4-isopropyl-phenyl)-ethyl]-4-isopropyl-benzamid, N-[2-(2-Amino-benzothiazol-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-(4-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-4-isopropyl-benzamid, N-[2-(2-Amino-benzothiazol-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-m-tolyl-ethyl]-4-diethylamin-benzamid, N-[2-(2-Amino-benzothiazol-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-m-tolyl-ethyl]-4-isopropyl-benzamid, N-[2-(2-Amino-benzothiazol-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-(4-isopropyl-phenyl)-ethyl]-4-diethylamin-benzamid, N-[2-(2-Amino-benzothiazol-6-ylcarbamoyl)-1-(3-ethoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-diethylamin-benzamid, N-[2-(2-Amino-benzothiazol-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-(4-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-4-diethylamin-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-1-(2-chlor-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-diethylamin-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-(4-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-4-isopropyl-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-(4-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-4-diethylamin-benzamid, N-[2-(2-Amino-benzothiazol-6-ylcarbamoyl)-1-(3-ethoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-isopropyl-benzamid, N-[2-(2-Amino-benzothiazol-6-ylcarbamoyl)-1-(2-chlor-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-diethylamin-benzamid, N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-1-(3-brom-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-diethylamin-benzamid, N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-1-(3-brom-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-ethyl-benzamid, N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-(4-isopropyl-phenyl)-ethyl]-4-isopropyl-benzamid, N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-1-(2-chlor-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-isopropyl-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-m-tolyl-ethyl]-4-isopropyl-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-m-tolyl-ethyl]-4-diethylamin-benzamid, N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-1-(4-brom-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-diethylamin-benzamid, N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-1-(4-brom-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-isopropyl-benzamid, N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-1-(4-brom-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-isopropyl-benzamid, N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-1-(3-brom-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-isopropyl-benzamid, N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-m-tolyl-ethyl]-4-isopropyl-benzamid, N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-m-tolyl-ethyl]-4-isopropyl-benzamid,

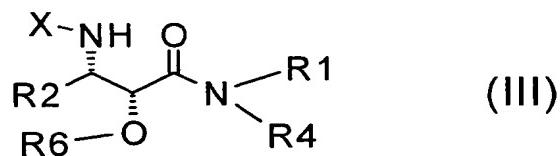
[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-1-(3-ethoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-isopropyl-benzamid, N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-(4-isopropyl-phenyl)-ethyl]-4-diethylamin-benzamid, N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-1-(2-chlor-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-diethylamin-benzamid, N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-(4-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-4-diethylamin-benzamid, N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-(4-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-4-isopropyl-benzamid, N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-1-(4-brom-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-ethyl-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-1-(3,5-dimethoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-isopropyl-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-1-(3,5-dimethoxy-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-diethylamin-benzamid, N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-propyl-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-1-(2-chloro-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-isopropyl-benzamid, N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-4-cyclopropyl-benzamid, N-[2-(1-Amino-isochinolin-6-ylcarbamoyl)-1-(2-chlor-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-ethyl-benzamid, N-[2-(2-Amino-benzothiazol-6-ylcarbamoyl)-1-furan-2-yl-2-hydroxy-ethyl]-4-diethylamin-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-1-(2-fluor-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-diethylamin-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-1-(3,5-difluor-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-isopropyl-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-1-(3,5-difluor-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-diethylamin-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-1-(5-fluor-2-methansulfonyl-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-diethylamin-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-1-(5-fluor-2-methansulfonyl-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-diethylamin-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-1-(3-chloro-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-diethylamin-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-1-(3-chlor-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-4-diethylamin-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-(2-trifluormethoxy-phenyl)-ethyl]-4-isopropyl-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-(2-trifluormethoxy-phenyl)-ethyl]-4-diethylamin-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-

2-hydroxy-1-o-tolyl-ethyl]-4-diethylamin-benzamid, N-[2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-thiophen-2-yl-ethyl]-4-diethylamin-benzamid, [(1S,2R)-2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl] carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester oder [2-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl]-carbaminsäure 2-chlorbenzylester ist.

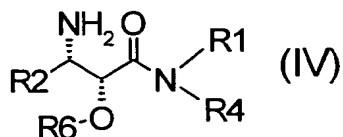
5. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man
10 a) eine Verbindung der Formel II



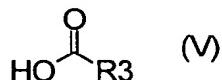
wobei X für eine Aminoschutzgruppe steht und die Reste R2 und R6 wie in Formel I definiert sind mit einer Verbindung NH(R1)(R4) zu einer Verbindung der Formel III umgesetzt,



- 15 wobei X für eine Aminoschutzgruppe steht und die Reste R1, R2, R4 und R6 wie in Formel I definiert sind und die Verbindung der Formel III durch Abspaltung der Schutzgruppe in eine Verbindung der Formel IV umwandelt,



- 20 wobei die Reste R1, R2, R4 und R6 wie in Formel I definiert sind und mit der Verbindung der Formel V



zur Verbindung der Formel I umgesetzt, oder

- b) die nach Verfahren a) hergestellte Verbindung der Formel I entweder in freier Form isoliert oder aus physiologisch unverträglichen Salzen freisetzt oder im Falle des Vorliegens von sauren oder basischen Gruppen in physiologisch verträgliche Salze umwandelt, oder
- 5 c) eine nach Verfahren a) hergestellte Verbindung der Formel I, oder eine geeignete Vorstufe der Formel I, die aufgrund ihrer chemischen Struktur in enantiomeren oder diastereomeren Formen auftritt, durch Salzbildung mit enantiomerenreinen Säuren oder Basen, Chromatographie an chiralen Stationärphasen oder Derivatisierung mittels chiraler enantiomerenreinen Verbindungen wie Aminosäuren, Trennung der somit erhaltenen
- 10 Diastereomeren, und Abspaltung der chiralen Hilfsgruppen in die reinen Enantiomeren oder Diastereomeren auftrennt.
6. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.
- 15
7. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Sekundärprävention und Therapie all solcher Erkrankungen, die die mit Thrombosen, Embolien, Hyperkoagulabilität oder fibrotischen Veränderungen einhergehen.
- 20
- 25 8. Verwendung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um Myokardinfarkt, Angina pectoris und andere Formen des akuten Koronarsyndroms, den Schlaganfall, die peripher vaskulären Erkrankungen, die tiefe Venenthrombose, die Lungenembolie, embolische oder thrombotische Ereignisse bedingt durch kardiale Arrhythmien, kardiovaskuläre Ereignisse wie Restenose nach Revaskularisierung und Angioplastie und ähnlichen Eingriffen wie Stentimplantationen und Bypass-Operationen handelt, oder die Reduktion der Thrombosegefahr nach chirurgischen Eingriffen wie bei Knie- und
- 30

Hüftgelenksoperationen, oder um die disseminierte intravaskuläre Koagulation, Sepsis und anderen intravaskulären Ereignissen, die mit einer Entzündung einhergehen, Atherosklerose, Diabetes und dem metabolischen Syndrom und deren Folgen, Tumorwachstum und Tumormetastasierung, entzündliche und degenerative Gelenkerkrankungen wie der rheumatoide Arthritis und der Arthrose, Störungen des hämostatischen Systems wie Fibrinablagerungen, fibrotische Veränderungen der Lunge wie die chronische obstruktive Lungenerkrankung, das adult respiratory distress syndrom oder Fibrinablagerungen des Auges nach Augenoperationen oder Verhinderung und/oder Behandlung von Narbenbildung.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/007613

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07C237/22 C07D207/34 C07D209/42 C07D213/56 C07D215/48
C07D217/22 C07D235/30 C07D239/28 C07D239/95 C07D241/44
C07D277/82 C07D307/54 C07D307/85 C07D333/38 C07D333/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2005/137168 A1 (GOBBI LUCA C [CH] ET AL GOBBI LUCA CLAUDIO [CH] ET AL) 23 June 2005 (2005-06-23) the whole document -----	1-8
A	BATT D G ET AL: "5-Amidinoindoles as dual inhibitors of coagulation factors IXa and Xa" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 14, no. 21, 1 November 2004 (2004-11-01), pages 5269-5273, XP004580512 ISSN: 0960-894X the whole document ----- -/-	1-8

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 Januar 2008	07/02/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Österle, Carmen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/007613

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94/22885 A (UNIV KINGSTON [CA]) 13 October 1994 (1994-10-13) the whole document -----	1-8
A	US 2001/006977 A1 (RIES UWE [DE] ET AL) 5 July 2001 (2001-07-05) the whole document -----	1-8
A	US 6 297 269 B1 (HULIN BERNARD [US] ET AL) 2 October 2001 (2001-10-02) the whole document -----	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/007613

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 2005137168	A1	23-06-2005	AU BR CA CN WO JP KR	2004299243 A1 PI0417274 A 2549825 A1 1894235 A 2005058868 A1 2007514676 T 20060101538 A		30-06-2005 27-03-2007 30-06-2005 10-01-2007 30-06-2005 07-06-2007 25-09-2006
WO 9422885	A	13-10-1994	CA EP	2159649 A1 0691976 A1		13-10-1994 17-01-1996
US 2001006977	A1	05-07-2001	US	2003004356 A1		02-01-2003
US 6297269	B1	02-10-2001	AT BG CN DE DE DK DZ IS JP MA NZ OA PT RO RU TR TW ZA	205477 T 62566 B1 1374082 A 69522718 D1 69522718 T2 832066 T3 2036 A1 4345 A 3068200 B2 23874 A1 286736 A 10459 A 832066 T 116963 B 2159613 C2 970184 A1 450961 B 9604646 A		15-09-2001 29-02-2000 16-10-2002 18-10-2001 07-02-2002 19-11-2001 22-10-2002 07-12-1996 24-07-2000 31-12-1996 27-07-2001 27-03-2002 28-12-2001 30-08-2001 27-11-2000 21-03-1997 21-08-2001 05-12-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/007613

INV.	C07C237/22	C07D207/34	C07D209/42	C07D213/56	C07D215/48
	C07D217/22	C07D235/30	C07D239/28	C07D239/95	C07D241/44
	C07D277/82	C07D307/54	C07D307/85	C07D333/38	C07D333/70

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07C C07D A61K A61P

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 2005/137168 A1 (GOBBI LUCA C [CH] ET AL GOBBI LUCA CLAUDIO [CH] ET AL) 23. Juni 2005 (2005-06-23) das ganze Dokument -----	1-8
A	BATT D G ET AL: "5-Amidinoindoles as dual inhibitors of coagulation factors IXa and Xa" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, Bd. 14, Nr. 21, 1. November 2004 (2004-11-01), Seiten 5269-5273, XP004580512 ISSN: 0960-894X das ganze Dokument ----- -/-	1-8



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
25. Januar 2008	07/02/2008

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Österle, Carmen
---	--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/007613

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 94/22885 A (UNIV KINGSTON [CA]) 13. Oktober 1994 (1994-10-13) das ganze Dokument -----	1-8
A	US 2001/006977 A1 (RIES UWE [DE] ET AL) 5. Juli 2001 (2001-07-05) das ganze Dokument -----	1-8
A	US 6 297 269 B1 (HULIN BERNARD [US] ET AL) 2. Oktober 2001 (2001-10-02) das ganze Dokument -----	1-8

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/007613

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 2005137168	A1	23-06-2005	AU BR CA CN WO JP KR	2004299243 A1 PI0417274 A 2549825 A1 1894235 A 2005058868 A1 2007514676 T 20060101538 A		30-06-2005 27-03-2007 30-06-2005 10-01-2007 30-06-2005 07-06-2007 25-09-2006
WO 9422885	A	13-10-1994	CA EP	2159649 A1 0691976 A1		13-10-1994 17-01-1996
US 2001006977	A1	05-07-2001	US	2003004356 A1		02-01-2003
US 6297269	B1	02-10-2001	AT BG CN DE DE DK DZ IS JP MA NZ OA PT RO RU TR TW ZA	205477 T 62566 B1 1374082 A 69522718 D1 69522718 T2 832066 T3 2036 A1 4345 A 3068200 B2 23874 A1 286736 A 10459 A 832066 T 116963 B 2159613 C2 970184 A1 450961 B 9604646 A		15-09-2001 29-02-2000 16-10-2002 18-10-2001 07-02-2002 19-11-2001 22-10-2002 07-12-1996 24-07-2000 31-12-1996 27-07-2001 27-03-2002 28-12-2001 30-08-2001 27-11-2000 21-03-1997 21-08-2001 05-12-1997